



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

치의과학박사 학위논문

미다졸람 깊은 진정 후
플루마제닐 투여 시
뇌파의 변화 분석

Analysis of changes in EEG
during the administration of flumazenil
after midazolam deep sedation

2019년 7월

서울대학교 대학원

치의과학과 치과마취과학 전공

김 정 호

미다졸람 깊은 진정 후 플루마제닐 투여 시 뇌파의 변화 분석

지도 교수 서 광 석

이 논문을 치의과학박사 학위논문으로 제출함
2019년 6월

서울대학교 대학원
치의과학과 치과마취과학 전공
김 정 호

김정호의 치의과학박사 학위논문을 인준함
2019년 7월

위 원 장 _____ (인)

부위원장 _____ (인)

위 원 _____ (인)

위 원 _____ (인)

위 원 _____ (인)

초 록

1. 목 적

치과 진정법 영역에서 가장 자주 사용되고 있는 미다졸람에 의한 진정법 시행 후 의식 소실을 해소하기 위해 투여한 플루마제닐이 피험자의 뇌파를 어떻게 변화시키는지 관찰하고자 한다.

2. 방 법

본 연구는 서울대학교치과병원에서 치과치료를 위한 자가진정조절법 개발을 위해 동 기관의 임상연구정보서비스에 등록된 연구(KCT-0001618)의 자료를 기반으로 하였다. 20 세 이상의 건강한 성인 지원자 60 명을 대상으로 취득한 자료로 그 중 미다졸람을 투여 후 의식 회복을 위하여 플루마제닐을 투여한 피험자 25 명의 자료를 분석하였다.

각 피험자는 진정법이 시행된 후 의식의 소실과 자발적인 의식의 회복을 반복하였으며, 실험이 종료된 후에 플루마제닐을 투여하여 의식 회복을 유도하였다. 플루마제닐 투여 후 의식 회복 중 피험자의 미다졸람 혈중 농도, BIS, 뇌파의 변화 등을 측정하여 비교하였다.

3. 결 과

플루마제닐이 투여된 환자에서 의식소실이 있는 상태에서 약물이 투여된 경우(unbuttoning 군)가 15 명이었으며, 의식회복 후 투여된 피험자(buttoning 군)는 11 명이였다. 의식소실이 있는 상태에서 플루마제닐을 투여시점에서 BIS 지수는 buttoning 군이 더 높았다.

플루마제닐 투여 시점의 델타파의 상대파워 50%를 기준으로 저델타군과 고델타군으로 구분하여 분석한 경우 저델타군이 16 명, 고델타군이 9 명이였다. 각 군별로 더 일관된 뇌파 변화를 확인 할 수 있었다. 플루마제닐을 투여 후 저델타군은 델타파의 상대파워가 증가되었고, 고델타군에서는 낮아지는 양상을 보였으며, 모든 피험자에서 고주파 알파파의 상대파워가 감소되는 것이 관찰되었다. 약물 투여 시기의 저델타군의 주파수별 비율은 진정법에서 자발적으로 의식이 회복된 직후의 주파수 비율과 비슷하였고, 고델타군은 깊은 진정상태의 주파수 비율과 비슷하였으며, 약물 투여 300 초 후 주파수별 비율은 진정전 단계의 주파수별 비율과 거의 비슷하였으나, 베타파가 더 높고, 세타파가 더 낮은 것으로 관찰되었다.

주요어 : 미다졸람, 플루마제닐, 의식 회복, 뇌파

학 번 : 2016 – 30861

목 차

제 1 장 서 론	1
제 1 절 연구의 배경	1
제 2 절 연구목적	7
제 2 장 재료와 방법	8
제 1 절 연구 대상 및 재료	8
제 2 절 연구 방법.....	11
제 3 절 자료 분석.....	13
제 3 장 결 과	18
제 1 절 피험자의 특성	18
제 2 절 플루마제닐 투여시점에서 Buttoning 군과 Unbuttoning 군의 비교	19
제 3 절 플루마제닐 투여 후 Buttoning 군과 Unbuttoning 군의 주파수 별 상대 파워의 변화	22
제 3 절 플루마제닐 투여 후 저델타군과 고델타군의 주파수 별 상대 파워의 변화.....	28
제 4 장 고 찰	40
제 5 장 결론	49
참고 문헌.....	50
Abstract.....	55

표 목차

Table 1. Group description.....	10
Table 2. Demographic data, mean \pm SD.....	18
Table 3. Group comparison between Buttoning and Unbuttoning group.....	20
Table 4. Group comparison between Low delta and High delta group.....	31

그림 목차

Fig. 1. Diagram of location of 62-channel electroencephalogram (EEG) sensor (10 – 20 international system). In this study, we used 2-channel (Marked with a red circle) for EEG analysis. FCz:.....	16
Fig. 2. Experimental process. The complete experimental paradigm with injections and different sedation levels. The designated lockout intervals for high and middle-dose groups were 3 min and 1 min, respectively.	17
Fig. 3. BIS index comparison between buttoning and unbuttoning.	21
Fig. 4. Relative power comparison between two time points (before flumazenil injection and after 150sec) of Buttoning group.	23
Fig. 5. Relative power comparison between two time points (before flumazenil injection and after 150sec) of Unbuttoning group. * Significantly different ($p < 0.05$)	24
Fig. 6. Individual relative power change of delta wave in Unbuttoning group.	25
Fig. 7. Relative power change in case of significant data of EEG waves (delta, high alpha and beta wave) and Ce of flumazenil (Buttoning group).	26
Fig. 8. Relative power change in case of significant data of EEG waves (high alpha and gamma wave) and Ce of flumazenil (Unbuttoning group)	27
Fig. 9. Scatter plot of RDP0 and % change of relative delta power (RDP0 is relative delta power at the time of flumazenil injection, RDP150 is relative delta power after 150 seconds from flumazenil injection)	30
Fig. 10. Relative power comparison between two time point (flumazenil injection and after150sec) of Low delta group.	32
Fig. 11. Relative power comparison between two time point (flumazenil injection and after150sec) of High delta group.	33

Fig. 12. Relative power change in case of significant data of EEG waves (delta, theta, high alpha and beta wave) and Ce of flumazenil (Low delta group)	34
Fig. 13. Relative power change in case of significant data of EEG waves (delta, alpha, high alpha and Gamma) and Ce of flumazenil (Low delta group)	35
Fig. 14. Relative power comparison pre-sedation and 300 seconds after flumazenil injection in each group.	36
Fig. 15. Relative power change during spontaneous recovery of consciousness after midazolam sedation. Consciousness recovered at 0 point.	37
Fig. 16. Relative power comparison between the time after spontaneous awakening and flumazenil injection (Low delta group).	38
Fig. 17. Relative power comparison between sedation state and the time of flumazenil injection (High delta group).	39

제 1 장 서 론

제 1 절 연구의 배경

1-1. 진정법

치과 진료 시 진정법에 대한 수요는 최근 들어 더욱 증가하고 있다. 진정법은 행동 조절이 어려운 소아나 장애인, 치과 진료에 대한 공포증이 있는 환자의 치과 진료의 접근성을 높일 수 있다.[1, 2] 뿐만 아니라 전신 질환을 갖는 고령의 환자에서 진료 시 가해질 수 있는 부담을 줄이기 위한 방법의 한 가지로 진정법이 이용될 수 있다.[3, 4] 이러한 진정법에 사용 가능한 여러 약물 중 치과의사들에게 가장 친숙하며, 흔하게 사용되는 것이 벤조디아제핀(benzodiazepine) 제제이다. [5]

1-2. 미다졸람

벤조디아제핀계열의 약물은 약제에 따라서 경구, 설하, 근육주사, 정맥주사 등 다양한 경로로 투약이 가능하다. 정주 진정을 시행할 경우 점적이 가능하여 진정의 심도를 어느 정도 술자의 의도대로 조

절할 수 있다. 실제로 나타나는 약물의 모든 효과는 중추 신경계에 대한 작용에서 발생된다.[6] 그 기전이 다른 약물에 비하여 명확히 확인된 편으로 진정, 최면, 항불안, 선행성 기억상실, 중추연관근이완 및 항경련 효과가 있는 것으로 알려져 있다.[7-11] 이러한 효과는 gamma-aminobutyric acid(GABA)에 의해 조절되는 신경억제의 효과로 밝혀졌다. GABA수용체는 막결합 단백질이며, 두가지 아형이 존재한다. 중추신경계의 신경전달과정의 억제와 연관된 것이 이온성 수용체인 GABA_A수용체이고 GABA_B수용체는 대사성 수용체로 G단백질과 관련되어 신경전달과정이 진행된다. GABA_A수용체는 다시 진정, 선행성 기억상실, 항경련 활성을 조절하는 $\alpha 1$ 수용체와, 항불안 근육이완을 조절하는 것으로 보이는 $\alpha 2$ 수용체로 나뉘어진다.[12] 이 약물들은 심각한 심혈관계나 호흡기계의 부작용이 없기 때문에 항불안과 진정에 가장 이상적인 약제에 가깝다. 하지만 이러한 약물들도 과흥분, 각성 섬망, 과도한 기간의 진정 및 호흡억제 등이 발생할 수 있다.[13-15] 수용성 벤조디아제핀계 약물인 미다졸람(midazolam)은 대표적인 정주 약물이며 효과가 뛰어나지만 회복시간의 지연과 과용량의 사용으로 인한 부작용이 문제가 된다. 다른 진정제와는 달리 벤조디아제핀에 대해서는 임상에서 사용할 수

있는 플루마제닐(flumazenil)이라는 길항제가 있으므로 이러한 부작용 시에 조속히 대처할 수 있는 장점이 있다.[16] 또한 진정하 치료 후 장시간의 회복시간을 가지는 것도 사회적 경제적인 비용이 낭비될 수 있는데, 길항제의 존재는 이러한 문제에도 도움이 될 수 있다.

1-3. 플루마제닐

플루마제닐은 1980년 후반에 소개된 벤조디아제핀에 특이성을 갖는 길항제로 정맥 투여 시 진정이 빠르게 반전되어 이해력이 향상되고 환자의 협조도가 증가 된다. 또한 미다졸람 투여 시 발생하는 선행성 기억상실의 기간을 단축하기도 하지만, 벤조디아제핀으로 발생된 저환기 치료에 효과는 증명되지 않았다.[17, 18] 발현시간은 1 ~ 2 분 내로 정주시 빠르게 뇌로 유입되어 그 효과를 발현한다. 최고 농도는 정주 후 1 ~ 3분에 도달되며, 약물 투여량에 따라 차이가 날 수 있다. [6] 벤조다이제핀 약물 효과를 역전시키기 위해서는 플루마제닐을 매 1분에서 2분마다 0.2 mg씩 증량하여 최대 3 mg까지 투약할 수 있으며, 0.5 mg 덩어리 투약을 시행하여도 의식 회복 효과가 있다고 보고되었다.[19] 이 약물은 수용체에 대하여 높은 친화

도 및 특이성을 갖고 있으며, 내인성 효과가 거의 없는 것으로, 농도 의존적으로 결합하는 것으로 알려져 있으며, 수용체와 약물간의 결합 반감기는 수밀리초에서 수초로 매우 짧지만 분리된 후 즉시 새로운 약물-수용체 결합을 형성한다. 플루마제닐의 대사는 99%이상 간에서 이루어지며, 매우 빠르게 혈장에서 제거된다. 반감기는 레미마졸람(remimazolam)을 제외한 다른 벤조디아제핀 약물보다 짧으며, 1시간 정도로 알려져 있다. 작용 시간이 짧기 때문에 약효가 종료되고 체내 잔존한 벤조디아제핀계열의 약물에 의한 재진정이 일어날 수 있어 임상적으로 사용시에 주의가 필요하다.[20]

1-4. 의식 변화와 뇌파

뇌파는 비침습적으로 두뇌의 뉴런들 사이의 이온의 흐름이 만들어낸 전류의 변화를 두피상의 두 점 사이의 전위 변동을 연속적으로 기록하는 것으로 뇌의 기능을 확인할 수 있는 방법이다. 임상적으로는 간질의 뇌파가 독특함을 이용하여 이를 진단하는데 이용되고 있으며,[21] 그 밖에 수면장애, 혼수, 뇌증 및 뇌사의 진단에도 이용될 수 있다. 또한 약물에 의한 의식의 소실이나 회복 시에 뇌의 기능이 변화하는 것을 간접적으로 확인할 수 있는 도구로 매우 유용하다.

각성 시에는 알파파와 베타파형이 우세하다. 베타파는 뇌의 전체에 넓게 분포하거나 전방부에 강세를 보이고, 알파파는 후방부에서 주로 관찰되며, 두정부와 측방부에서는 베타, 알파, 세타파형이 혼재되어 나타난다.[22]

의식의 소실 시에 뇌파는 전형적으로 네 단계로 구분될 수 있다.[23] 첫 단계는 베타파의 활성이 감소하고 알파파와 델타파의 활성이 증가하는 양태로 얕은 마취단계로 볼 수 있다. 둘째 단계에서는 마취 혹은 진정 수준이 더욱 깊어지며 전방 구획의 베타파의 활성의 감소보다 후방 구획의 알파파와 델타파 활성의 증가량보다 적은 양태를 보이게 된다. 세번째 단계에서는 알파파와 베타파의 활성 사이에 점차 평탄한 뇌파를 보이게 되며 이는 burst suppression이라 부른다. 마지막으로 마취의 심도가 더욱 깊어질 경우 등전위의 뇌파가 나타나게 된다. 미다졸람을 이용한 경우 베타파의 확산된 진동이 나타나며 알파파는 약해진다. 이는 일반적으로 프로포폴(propofol) 등을 사용한 진정에서도 나타나는 변화로 그 결과 파워 스펙트럼 분석에서 베타파의 파워가 증가하는 양상으로 나타난다. 미다졸람의 진정 시 가장 큰 특징은 심도가 깊어져도 burst suppression이나 등전위 뇌파의 유도가 불가능하다는 것이다. 의식의 회복 시에는 의식 소실

시와는 역순으로 점차 심도가 얕아지며 각성 시의 뇌파로 점차 복귀하게 된다.

1-5 플루마제닐 투여시 뇌파

사람에서 플루마제닐을 단독으로 투여시 5-전극 뇌파에서 위약군과 차이가 없었고[24], 인간 대상으로 레미펜타닐과 프로포폴을 이용한 마취를 시행 후 플루마제닐을 투여한 경우 BIS의 상승이 관찰되었으며, 대조군에 비하여 빠른 각성을 보인다.[25] Sevoflurane 과 fentanyl을 이용한 전신마취 후 의식회복과정에서 플루마제닐을 투여한 경우 BIS index의 상승이 대조군에 비하여 유의하게 높게 나타났다고 하였다.[26] 설치류 대상으로 흡입마취 후 플루마제닐 투여시 더 빠른 마취회복을 보이며, 술 후 수면장애를 감소시킬 수 있다. 또한 각성 시 뇌파에서는 각성 직전에 4 Hz 미만의 낮은 주파수가 우세한 양상을 보이다가 각성 후 낮은 주파수의 파워가 감소되는 동시에 점차 높은 주파수의 뇌파가 나타났다고 하였다.[27] 사람에서 미다졸람을 이용하여 진정법을 시행한 후 플루마제닐 투여시 10채널 10 - 20 전극 뇌파를 측정하여 그 변화를 관찰 하면, 미다졸람 투여로 증가되어 나타났던 베타파와 세타파가 다시 감소하고 전방이

동 되었던 알파파가 다시 후방으로 회복되었다.[28]

제 2 절 연구목적

본 연구에서 미다줄람에 의한 의식 소실 시 플루마제닐의 투여에 의하여 의식이 회복되는 과정에서 뇌의 기능을 EEG를 통해 분석여 진정제 투여에 의한 의식의 변환 시 뇌의 기능 변화에 대하여 관찰하고자 한다.

제 2 장 재료와 방법

제 1 절 연구 대상 및 재료

본 연구는 서울대학교치과병원에서 치과치료를 위한 자가진정조절법 개발을 위해 동 기관의 임상연구정보서비스 (Clinical Research information Service, CRIS)에 등록된 (<https://cris.nih.go.kr/>) 연구인 '치과치료시 뇌파의 변화 특성에 근거한 자가진정조절법 프로토콜 개발' 연구 (KCT0001618) 자료를 기반으로 한다. 20세 ~ 60세, 60명의 ASA class 1, 2로 건강하고, 설명을 듣고 서면으로 동의한 지원자가 포함되었으며, ASA class 3, 4, 20세 미만 60세 초과인 피험자, 심혈관계나 호흡기계의 병력, 뇌혈관 질환, 뇌종양 등 뇌의 기질적 질환, 정신지체, 자폐 등 정신과적인 질환이 있는 경우, 기도유지가 어렵거나 어려움이 예상되는 피험자, 연구에 동의하지 않은 피험자는 제외되었다. 미다졸람을 사용한 30명 중 플루마제닐을 투여하지 않은 환자 1명과 플루마제닐 투여 후 뇌파 데이터가 측정되지 않은 환자 3명은 본 연구에서 제외 되어 25명의 자료를 이용하여 연구를 진행하였다. 모태 연구의 연구 방법은 [apappendix]와 같았

다.

본 연구에서는 미다졸람(Midazolam, 부광약품(주), Korea)을 50 ml 주사기에 생리식염수를 이용하여 0.5 mg/ml 농도로 희석하여 사용하였다. 30명의 지원자는 무작위로 3군으로 배정하였고, 각 군에 속한 연구 대상자들은 자가진정주입기구인 Perfusor Space (B.Broun Mesungen AG, Germany)를 사용하였으며, 초기 부하용량과 기본주입량은 설정하지 않았고 최대 주입 양을 30 ml, 주입 속도는 1,500 ml/h로 설정하였다. 자가진정주입기구가 작동 시 주입되는 약물 덩어리 주입 농도는 기존 연구의 1회 주입량을 기준으로 kg당 용량으로 변환하였다. 기존 연구에서 제시된 1회주입량은 최소 0.1 mg, 최대 1 mg이었으며, 중간 농도는 최대 농도의 절반인 0.5 mg로 정한 후 50 kg기준으로 계산하여 [Table 1]에서와 같이 각 군을 구분하였다. 또한 저용량 군과 중간용량 군에서는 1분의 잠금 시간을 설정하였고,[29] 고용량 군의 경우 2 - 8회 약물이 주입되면 피험자에게 전신마취 유도 용량인 0.05 ~ 0.15 mg/kg의 약물이 주입될 수 있어서 잠금 시간을 3분으로 설정하였다.

스케일링을 마치고 피험자에게 플루마제닐 (플루닐 주사, 부광약품(주), Korea) 0.5 mg/5 ml, 1앰플을 정맥 투여하였다.

Table 1. Group description

Group	Bolus dose	Lock-out time (min)
MDZ_low (n = 8)	0.002 mg/kg	1
MDZ_mid (n = 9)	0.01 mg/kg	1
MDZ_high (n = 8)	0.02 mg/kg	3

제 2 절 연구 방법

진정법 시행 전에 서면과 이학적 검사를 시행하여 선정기준에 통과 시 실험 일정을 정하였다. 모든 피험자는 마취 전 투약 없이 6시간 금식 후 방문 하도록 하였으며, 피험자의 팔에는 22 G 정맥주사용 카테터를 삽입하였고, 머리에는 62 채널 뇌파 측정기, BIS 측정기를 부착하였다. 심전도, 맥박, 산소포화도, 혈압, 이산화탄소 분압, 호흡수를 각각의 감시장비로 측정하였는데, 혈압은 5분 간격, 이외의 생징후는 매 초 단위로 기록하였다. 호흡수는 RRA, 전자 청진기, 이산화탄소 분압을 이용하여 측정하였으며, 이렇게 측정된 모든 데이터는 자동으로 컴퓨터에 저장되도록 하였다. 수 초 이내 자발적으로 해소되지 않는 무호흡이나, 산소포화도의 감소가 동반되는 호흡저하가 나타날 경우 분당 3리터의 100%산소를 경비 캐놀라로 공급하였다.

실험이 시작되면 환자는 정해진 9 ~ 11초의 임의의 간격으로 지속적으로 헤드폰에서 자가진정주입기구의 버튼을 누르라는 쉬운 음성 명령을 듣고, 연구 참여 전에 교육받은 대로 이 명령에 대하여 반응 하도록 하였다. 반응 여부를 확인하여 3번 이상 연속적으로 음성명

령을 이행하지 않은 경우를 ‘무의식 지점(loss of consciousness point)’, 환자가 의식을 회복하여 다시 음성 명령에 반응하는 시점을 ‘의식 회복 지점 (recovery of consciousness point)’로 정하였다. 피험자는 의식을 잃었다가 회복하는 것을 3번 정도 반복 후 의식이 완전히 회복된 것을 확인한 후에 진정법을 재개하며, 전악 치석제거를 시행하였으며, 스케일링이 종료된 후 연구 종료시점에 플루마제닐을 정맥주사 하였다. 이 모든 과정에 어느 시점에 버튼이 눌렸는지, 약물이 실제로 주입된 시점은 언제인지에 대한 정보가 자동으로 컴퓨터에 기록되도록 하였다.

제 3 절 자료 분석

임상연구정보서비스(CRIS)에 등록된 연구 (KCT0001618) 에서의 미다줄람을 투여한 피험자의 multimodal EEG 자료는 1 kHz 의 sampling rate 로 기록되었고, 다중채널 뇌파 증폭기(BrainAmp, Brain Products, Munich, Germany)를 이용해 신호를 증폭하여 신호를 얻었다. 62 개의 Ag/AgCl 전극을 두피에 접촉시키기 위해 국제 10-20 시스템에 의해 64ChactiCAP(Brainproducts, Munich, Germany)을 사용하였다(Fig. 1). 채널은 전극 FCz를 기준으로 하고 AFz에 접지하였으며, 뇌파 신호는 10차 Chebyshev 필터를 사용해 250 Hz로 다운샘플링하였으며, 뇌파 전극의 임피던스는 데이터 수집 전에 10 k Ω 이하로 줄여서 사용하였다. 스펙트럼 분석은 multitaper 방법을 이용하였고 taper 4, window 4로 설정하여 분석 시행하였다. 또한 처리된 뇌파는 각 주파수별로 델타파는 1.5 ~ 4 Hz, 세타파는 4.25 ~ 7.75 Hz, 알파파는 8 ~ 12.75 Hz와 13 ~ 14.75 Hz, 베타파는 15 ~ 29.75 Hz, 감마파는 30 Hz 이상으로 나누어 분석을 시행하였으며, 추세를 확인 하기 위하여 사비츠키-콜레이 필터링을 시행하여 스무딩 하였다.

피험자의 미다줄람 혈중 농도의 계산은 MEM (Mixed-effects model) three compartment BSA (body surface area)-adjusted 모델을 이용하였으며,[30] 효과처 농도 계산은 Mould 등이 제시한 혈장과 효과처 사이의 평형상수($Ke0 = 0.0213$)를 이용하여 계산하였다.[31]

플루마제닐 투여시 음성지시에 따라 버튼을 누르는 반응이 있었던 그룹을 의식이 있었던 것으로 간주하고 Buttoning군이라 하였으며, 플루마제닐 투여시 음성지시에 따라 버튼을 누르지 않은 횟수가 3회를 넘어 지속적으로 반응이 없던 환자를 의식이 없었던 것으로 간주하고 Unbuttoning군이라 하였다. 이 두 군의 뇌파 자료와 BIS, 미다줄람의 혈중 농도 및 효과처 농도를 각각 비교하였다. 또 플루마제닐 투여시 델타파의 상대 파워(Relative power) 50을 기준으로, 두 군을 구분하고 두 군의 플루마제닐 투여 후 뇌파 변화를 비교 분석하였다. 수집된 디지털 자료는 MATLAB™ R2018a (MathWorks, Natick, MA)과 MATLAB™ R2018a에서 실행되는 EEGLAB 14.1.1b (Delorme and Makeig, 2004; <http://scn.ucsd.edu/eeglab/>)을 이용하여 처리하고 분석을 시행하였다. 통계는 SPSS(IBM SPSS Statics Version 23.0; IBM Corp., Armonk, NY, USA)를 이용하였다. 플루마

제닐 투여시점의 BIS index, 혈중 농도 및 효과치 농도는 독립 t-검정을 시행하였고, 뇌파 각 주파수의 투여시점과 투여 후 150초후의 시점의 상대 파워를 대응 t-검정을 사용하여 비교하였다. 플루마제닐 투여 시점의 델타파 상대 파워와 그 후 상대 파워의 변화량은 Pearson의 상관 분석을 시행하였다.

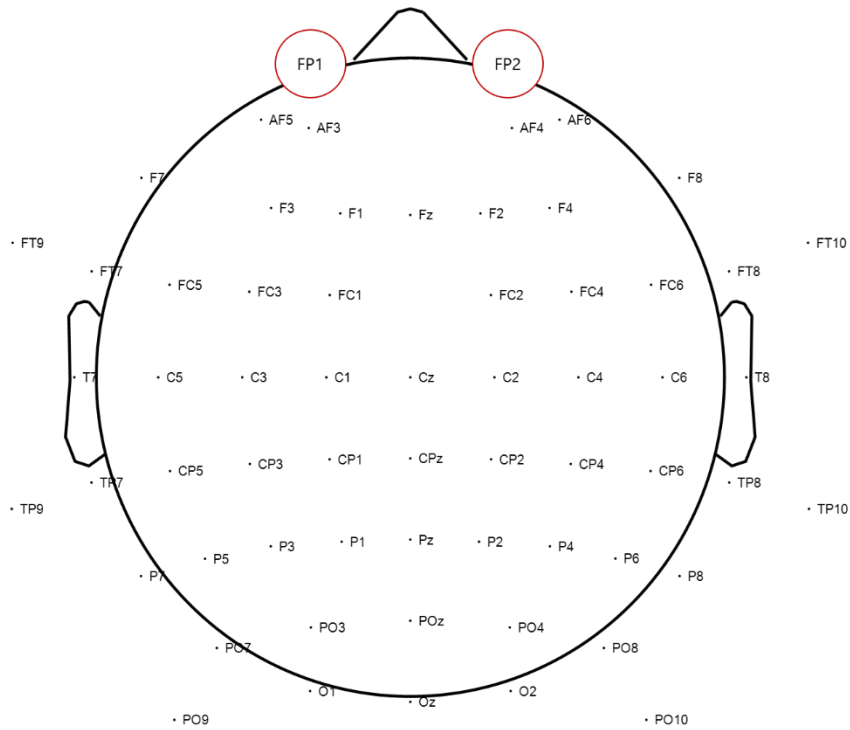


Fig. 1. Diagram of location of 62-channel electroencephalogram (EEG) sensor (10 – 20 international system). In this study, we used 2-channel (Marked with a red circle) for EEG analysis. FCz: Reference electrode, Afz: grounded electrode.

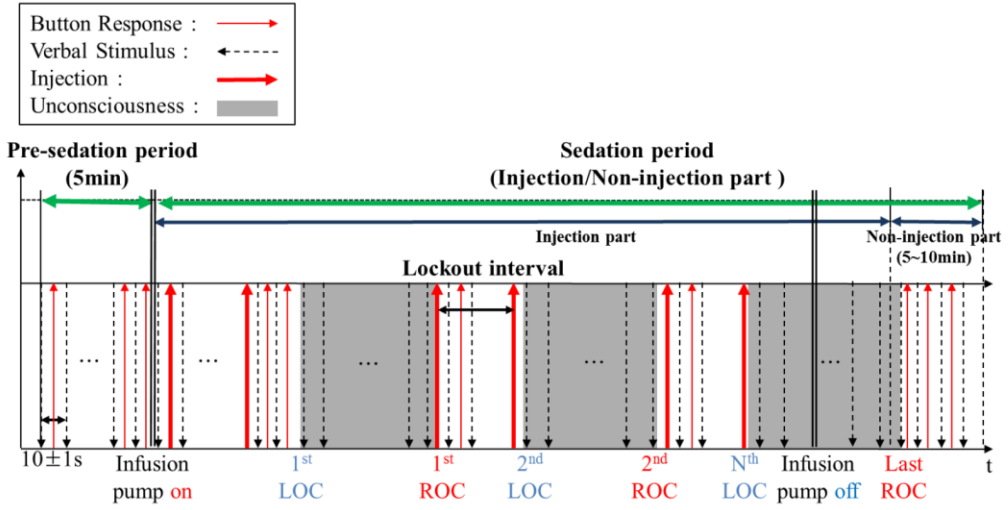


Fig. 2. Experimental process. The complete experimental paradigm with injections and different sedation levels. The designated lockout intervals for high and middle-dose groups were 3 min and 1 min, respectively.

제 3 장 결 과

제 1 절 피험자의 특성

25명의 피험자가 미다졸람을 이용한 자가진정을 시행 후 실험 종료 시기에 플루마제닐을 투여하였다.

Table 2. Demographic data, mean \pm SD

Midazolam-Flumazenil (N=25)	
Gender - Male : Female	17 : 8
Age (year)	26.14 \pm 2.89
Height (cm)	171.95 \pm 6.33
Body weight (kg)	68.00 \pm 11.11
BMI (Body Mass Index)	22.91 \pm 3.07
Baseline of SpO ₂	98.13 \pm 0.55
Baseline of ETCO ₂	39.92 \pm 2.56
Duration of sedation (min)	20.6 \pm 6.15

제 2 절 플루마제닐 투여시점에서 Buttoning군과 Unbuttoning군의 비교

Buttoning군은 12명, Unbuttoning군 13명이었으며, 평균연령은 각각 26.28 ± 3.41 , 26 ± 2.39 이었고 신장, 체중, BMI 등은 Table3과 같았으며 두 군 사이에 통계적 유의한 차이는 없었다. 플루마제닐 주입 시점의 BIS index는 Buttoning군이 78.59 ± 12.01 로 Unbuttoning군의 65.63 ± 12.38 보다 높았으며, 이는 통계적으로 유의한 차이를 보였다. (Fig 3, $p < 0.05$) 투여시점의 미다졸람의 혈중 농도와 효과치 농도는 Unbuttoning군에서 더 높았으나 통계적 유의성은 없었다. Buttoning군은 피험자가 소리 자극에 반응하여 버튼을 누르기 시작한 후 146.91 ± 248.84 초 후 플루마제닐이 투여되었으며, Unbuttoning군은 플루마제닐이 투여된 후 62.57 ± 40.94 후에 소리 자극에 반응하여 버튼을 누르기 시작하였다.

Table 3. Group comparison between Buttoning and Unbuttoning group, mean \pm SD

	Buttoning	Unbuttoning
Gender – Male : Female	9:3	8:5
Group (Low:Middle:High)	7:3:2	1:6:6
Age (year)	26.42 \pm 3.68	26.08 \pm 2.25
Height (cm)	172.57 \pm 5.3	171.06 \pm 7.68
Body weight (kg)	69.33 \pm 9.03	67.70 \pm 12.98
BMI (Body Mass Index)	23.27 \pm 2.85	22.98 \pm 3.3
BIS index*	78.59 \pm 12.01	65.63 \pm 12.38
Cp(mcg/ml)	0.06 \pm 0.04	0.08 \pm 0.04
Ce(mcg/ml)	0.06 \pm 0.04	0.09 \pm 0.04
Flumazenil inject time	146.91 \pm	–62.57 \pm
from wake time(sec)	248.84	40.94

* Significantly different ($p < 0.05$)

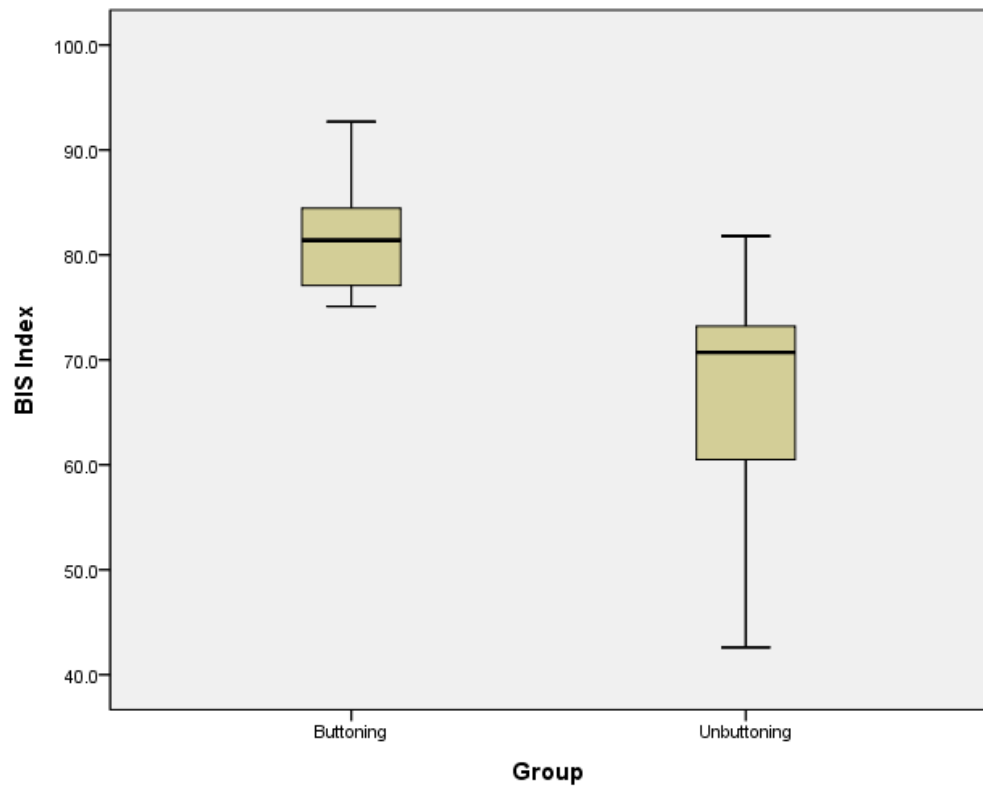


Fig. 3. BIS index comparison between buttoning and unbuttoning.

제3절 플루마제닐 투여 후 Buttoning군과 Unbuttoning군의 주파수 별 상대 파워의 변화

Buttoning 군에서는 플루마제닐 투여 후 델타파의 상대 파워가 증가되었고($p < 0.05$), 베타파와 고주파수 알파파(high alpha wave)가 감소 되었다($p < 0.05$).

Unbuttoning 군에서는 플루마제닐 투여 후 감마파의 상대 파워가 증가하였고($p < 0.05$), 고주파수 알파파의 상대 파워가 감소하였다($p < 0.05$). 현재의 군 분류 상에서는 의식이 없는 상태에서 플루마제닐이 주입되었다고 가정한 Unbuttoning 군의 델타파는 큰 변화가 없는 것으로 나타났다(Fig. 5). 하지만 실제 개별 피험자의 델타파 상대 파워는 큰폭의 감소나 증가를 보이며, unbuttoning 군의 피험자중 7 명은 델타파가 증가하는 양상을 보이며, 6 명은 오히려 감소하는 양상을 보였다(Fig. 6).

Buttoning 군의 델타파, 베타파 고주파수 알파파와 Unbuttoning 군의 감마파 알파파의 시간에 따른 변화는 플루마제닐의 효과치 농도의 변화와 연관되는 것으로 사료된다(Fig. 7, 8).

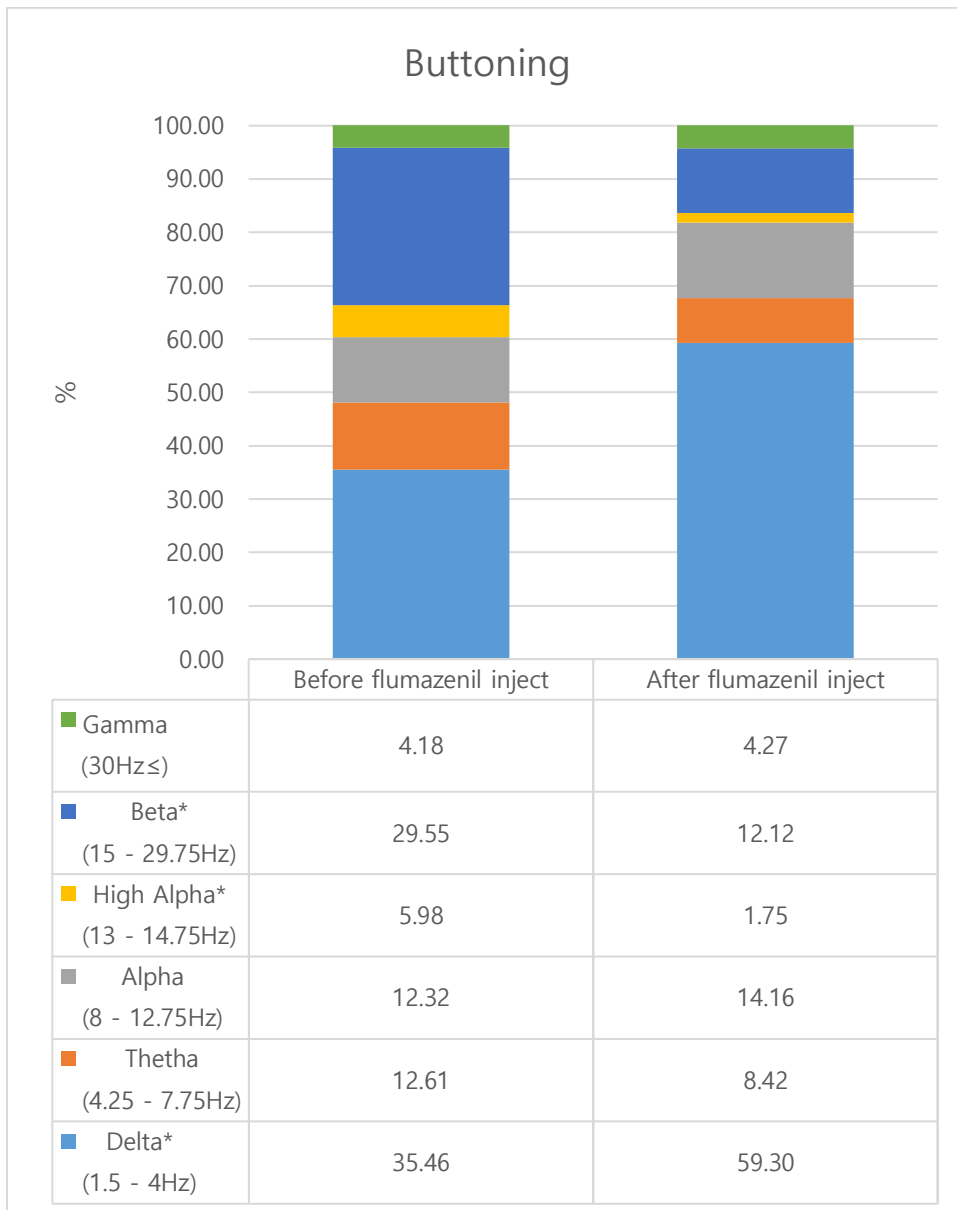


Fig. 4. Relative power comparison between two time points (before flumazenil injection and after 150sec) of Buttoning group.

* Significantly different ($p < 0.05$)

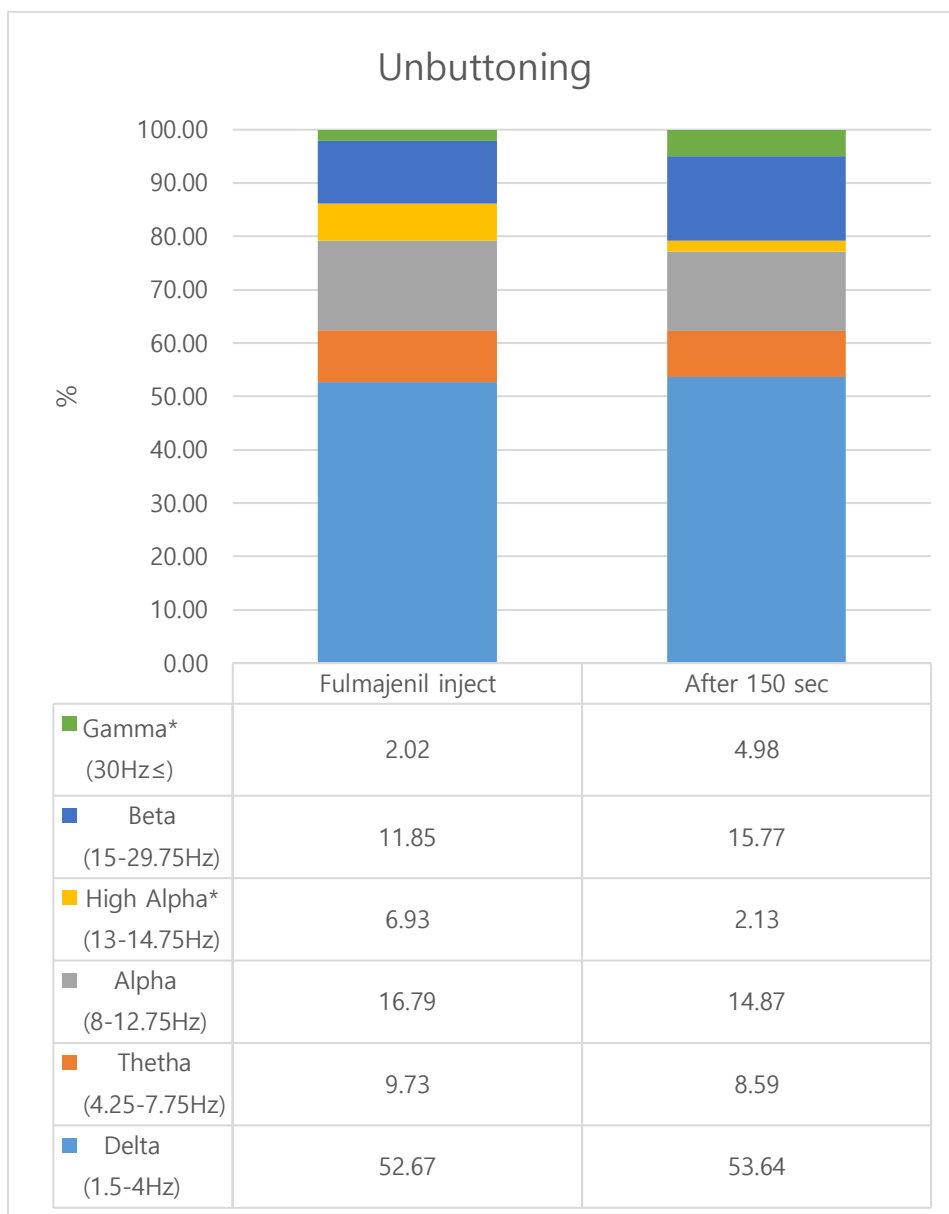


Fig. 5. Relative power comparison between two time points (before flumazenil injection and after 150sec) of Unbuttoning group. * Significantly different ($p < 0.05$)

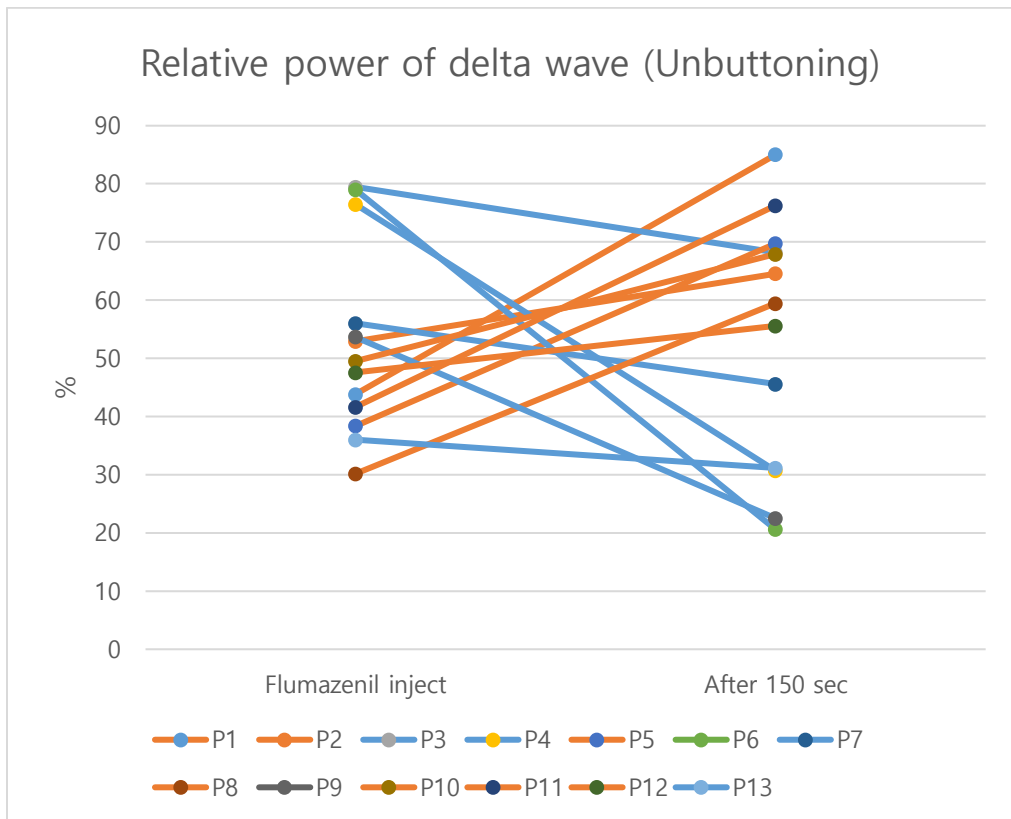


Fig. 6. Individual relative power change of delta wave in Unbuttoning group.

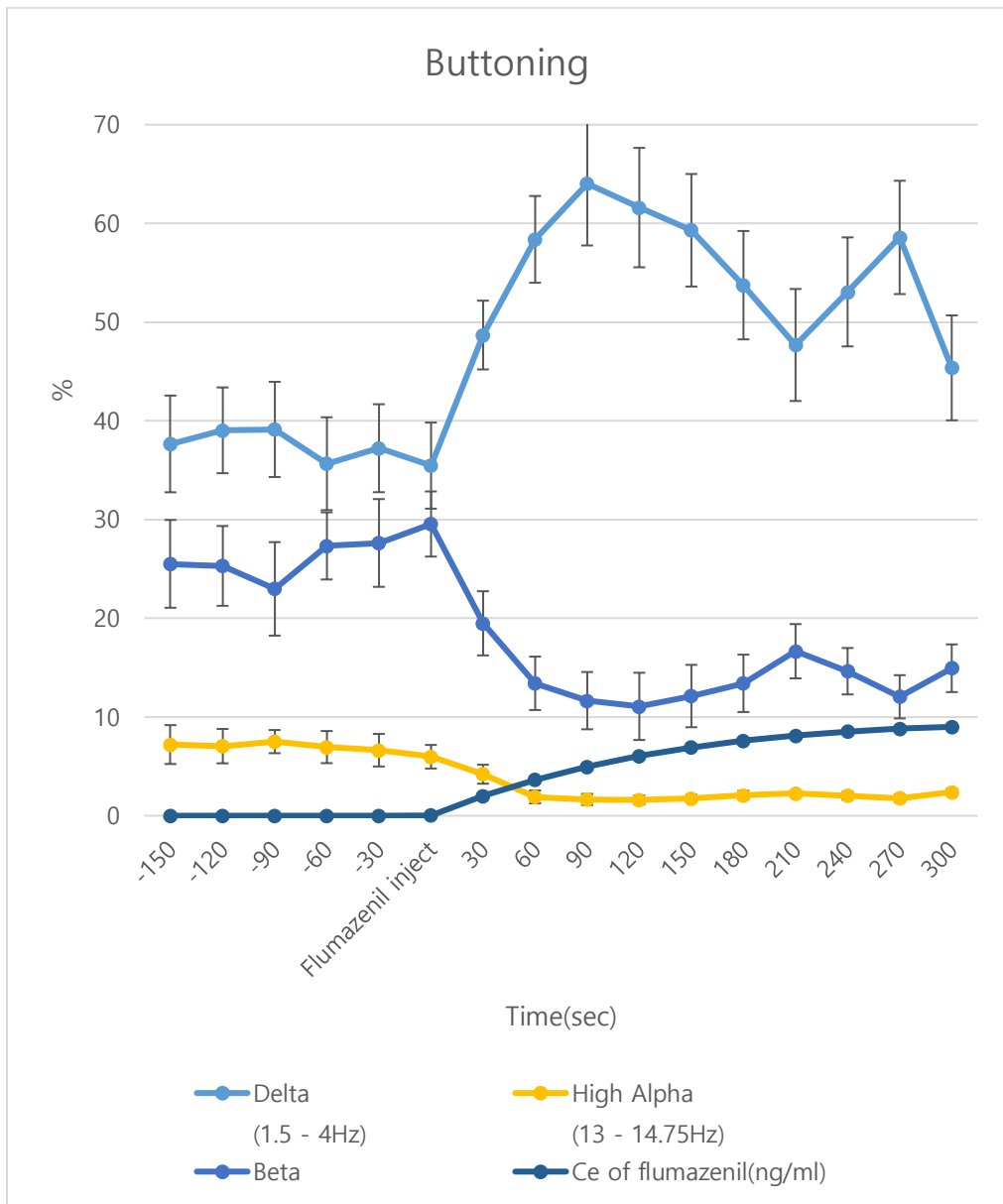


Fig. 7. Relative power change in case of significant data of EEG waves (delta, high alpha and beta wave) and Ce of flumazenil (Buttoning group, The error bar represents the SE).

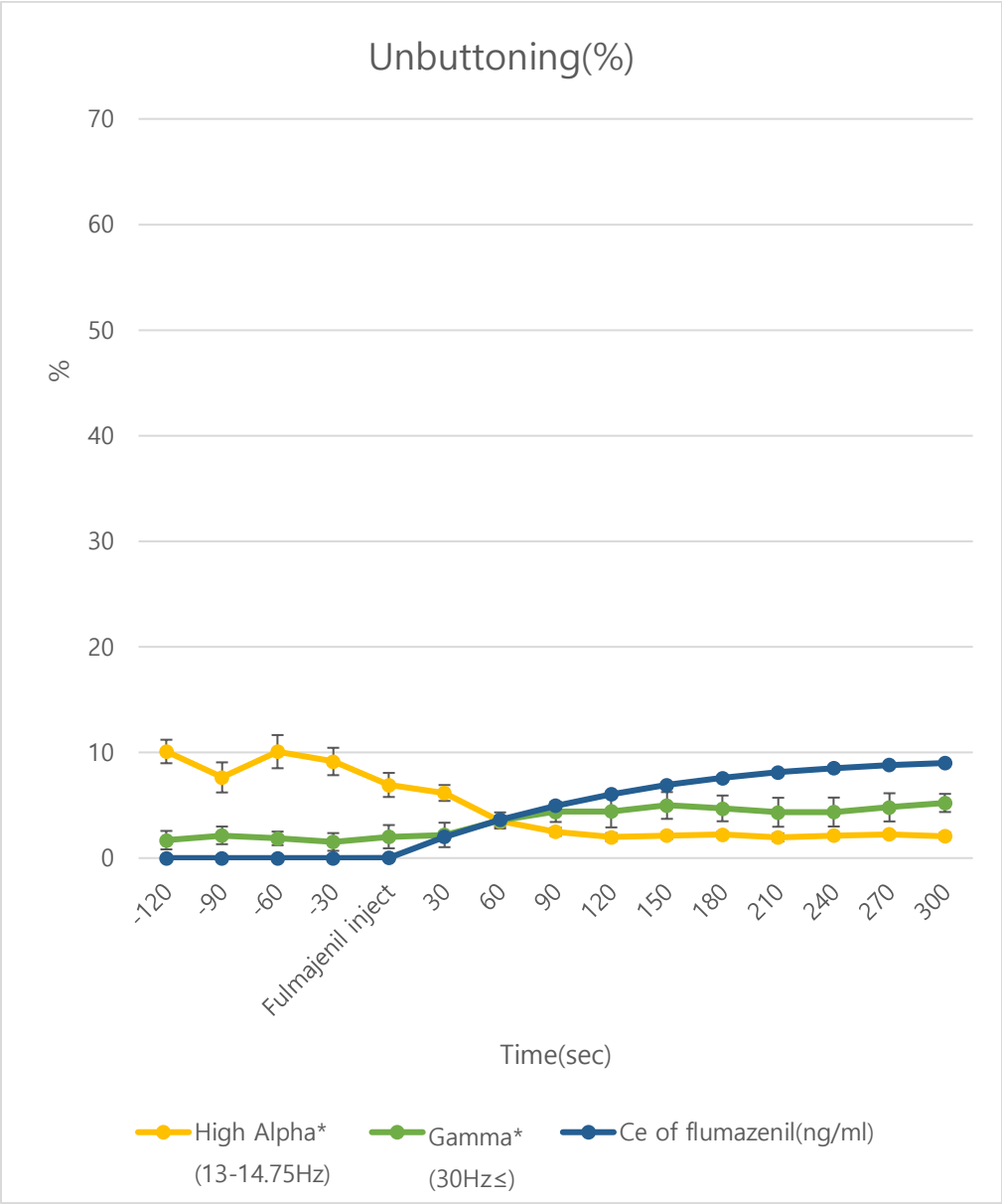


Fig. 8. Relative power change in case of significant data of EEG waves (high alpha and gamma wave) and Ce of flumazenil (Unbuttoning group, The error bar represents SE)

제 3 절 플루마제닐 투여 후 저델타군과 고델타군의 주파수 별 상대 파워의 변화

플루마제닐 투여시점과 플루마제닐 투여 후 150초후 델타파의 상대 파워 변화량과 플루마제닐 투여시점의 델타파의 상대파워는 Pearson 의 상관계수가 -0.805 로 강한 음의 상관관계를 보였다(Fig. 9, $p < 0.001$)

플루마제닐 투여 시 상대 델타파워 50 을 기준으로 그 보다 낮은 경우를 저델타군으로 높은 경우를 고델타군으로 구분하여 분석을 시행하였다.

저델타군은 16 명, 고델타군 9 명이었으며, 평균연령은 각각 26.75 ± 3.26 , 25.33 ± 2.24 이었고 신장, 체중, BMI, 플루마제닐 주입 시점의 BIS index, 미다졸람의 혈중 농도와 효과치 농도는 등은 Table 4 와 같았으며 두 군 사이에 통계적 유의한 차이는 없었다.

저델타군의 평균 델타파의 상대 파워는 평균 $32.74 \pm 11.45\%$ 였고 플루마제닐 투여 후 평균 61.42%로 증가하였다(Fig. 10, $p < 0.05$). 세타파와 고주파수 알파파, 베타파의 감소가 확인되었다(Fig. 10, $p < 0.05$).

고델타군의 평균 델타 상대 파워는 평균 $65.15 \pm 11.72\%$ 였고 플루마제닐 투여 후 평균 $47.34 \pm 18.32\%$ 로 감소하였다(Fig. 11, $p < 0.05$). 고주파 알파파의 감소와 알파파 델타파의 증가가 확인되었다(Fig. 11, $p < 0.05$),

저델타군의 델타파, 세타파, 고주파수 알파파와 베타파, 고델타군의 델타파, 고주파 알파파와 감마파의 시간에 따른 변화는 플루마제닐의 효과치 농도의 변화와 연관되는 것으로 사료된다(Fig. 12, 13).

각 군의 플루마제닐 투여 300 초 후의 주파수 별 상대 파워와 진정전 주파수 별 상대 파워를 비교하면, 델타파, 알파파, 고주파 알파파, 감마파는 차이가 없었으며, 세타파는 진정전에 비하여 높고, 베타파는 낮은 상태임이 확인되었다(Fig. 14, $p < 0.05$).

미다졸람 투여가 중단되고 자발적으로 의식을 회복하는 경우의 상대 파워의 변화는 Fig. 15 와 같았다. 고델타군은 의식회복 전 진정상태의 상대 파워의 차이가 없었고(Fig. 16), 저델타군은 의식 회복 후의 300 초 이내의 상대파워와 차이가 없었다(Fig. 17).

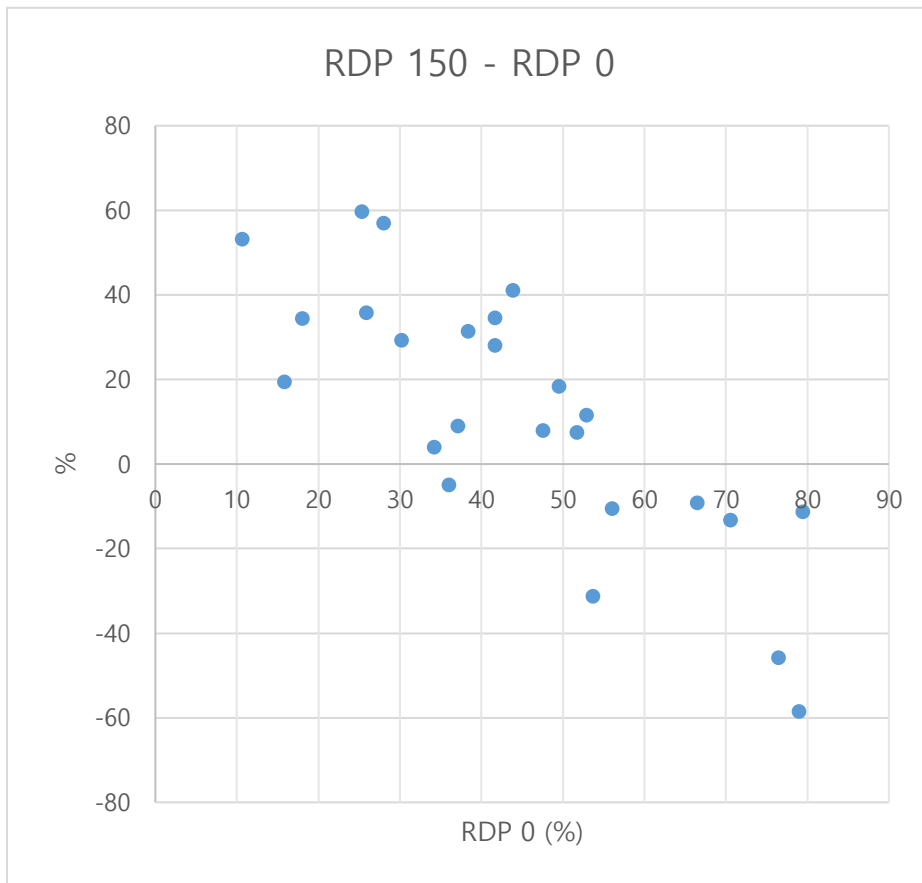


Fig. 9. Scatter plot of RDP0 and % change of relative delta power (RDP0 is relative delta power at the time of flumazenil injection, RDP150 is relative delta power after 150 seconds from flumazenil injection)

Table 4. Group comparison between Low delta and High delta group, mean \pm SD

	Low delta	Hihg delta
Gender – Male : Female	12:4	5:4
Group(Low:Middle:High)	6:6:4	2:3:4
Age (year)	26.75 \pm 3.26	25.33 \pm 2.24
Height (cm)	172.66 \pm 6.29	170.22 \pm 7.11
Body weight (kg)	69.50 \pm 7.38	66.68 \pm 16.10
BMI (Body Mass Index)	23.32 \pm 2.41	22.75 \pm 4.06
BIS index	75.78 \pm 10.81	64.88 \pm 15.97
Cp(mcg/ml)	0.07 \pm 0.04	0.08 \pm 0.04
Ce(mcg/ml)	0.08 \pm 0.05	0.09 \pm 0.05

* Significantly different ($p < 0.05$)

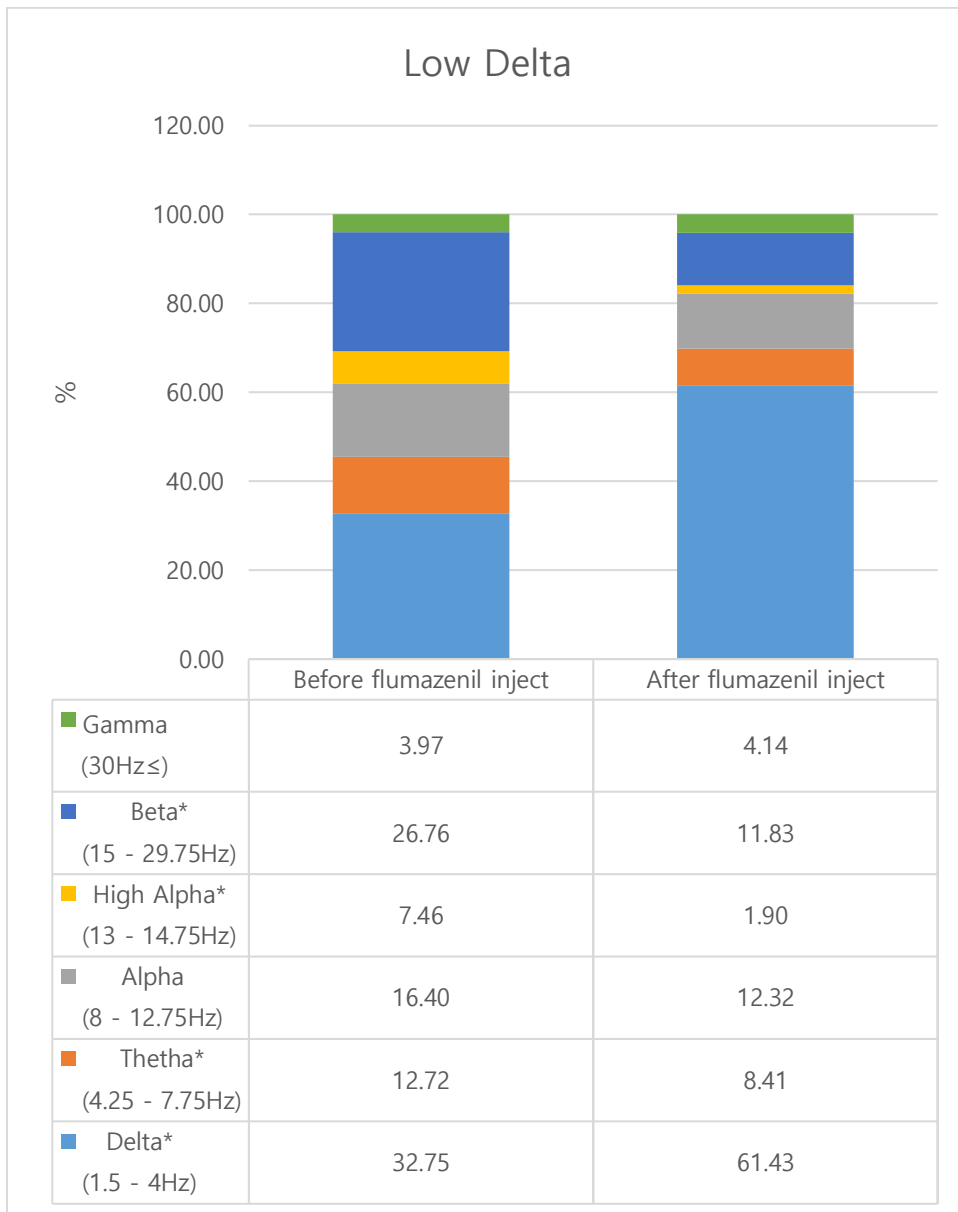


Fig. 10. Relative power comparison between two time point
(flumazenil injection and after150sec) of Low delta group.

* Significantly different ($p < 0.05$)

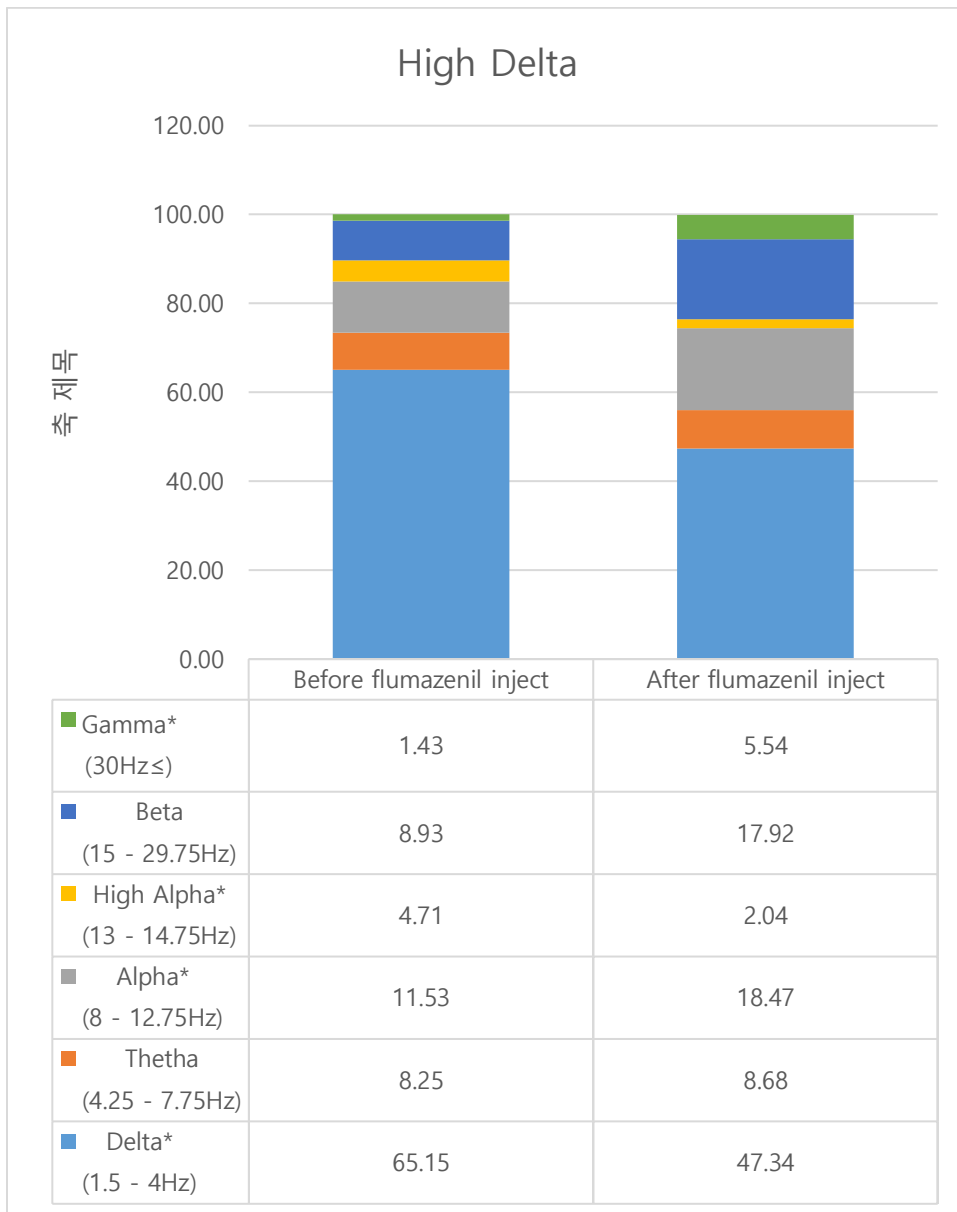


Fig. 11. Relative power comparison between two time point
(flumazenil injection and after150sec) of High delta group.

* Significantly different ($p < 0.05$)

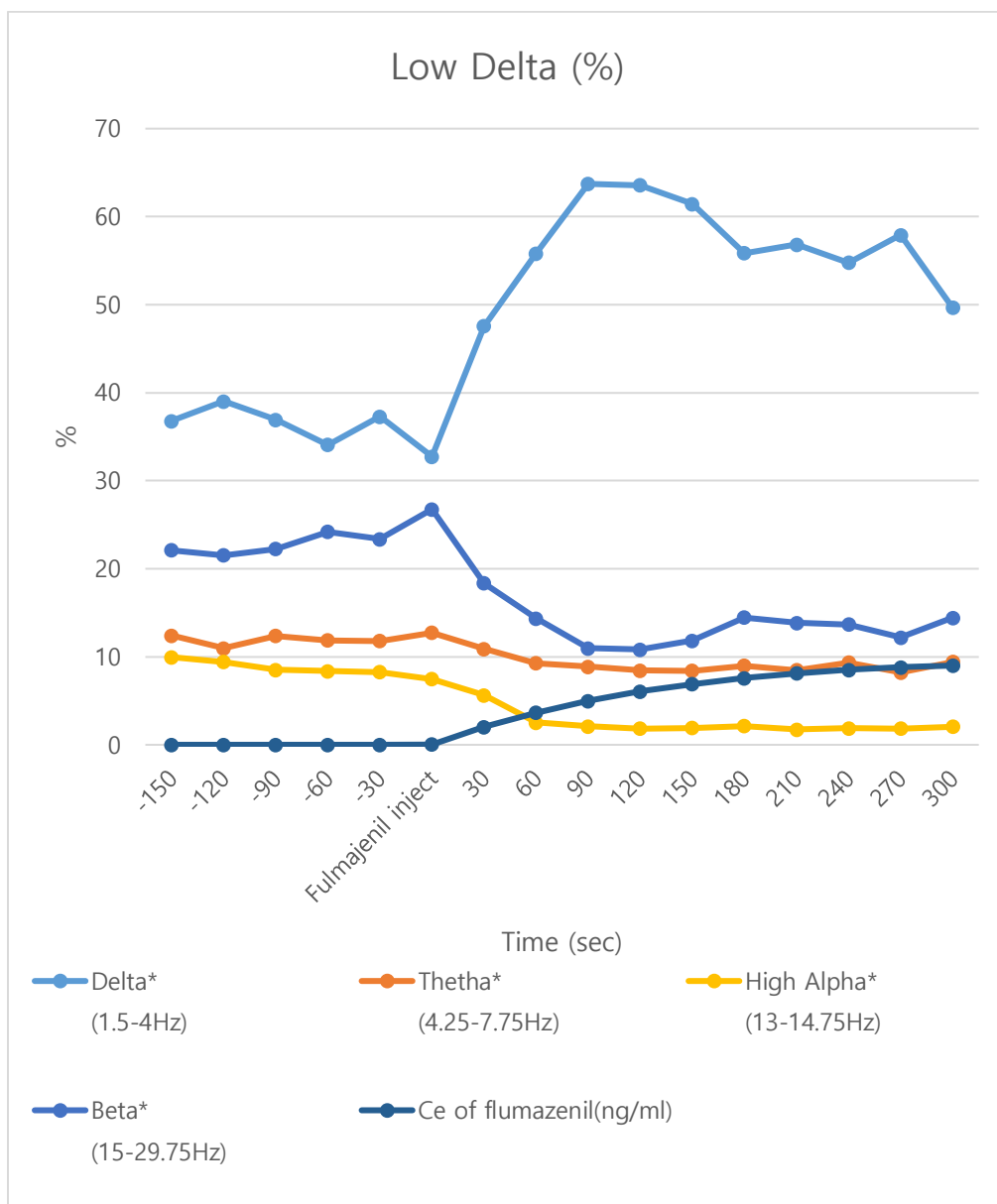


Fig. 12. Relative power change in case of significant data of EEG waves (delta, theta, high alpha and beta wave) and Ce of flumazenil (Low delta group, The error bar represents the SE)

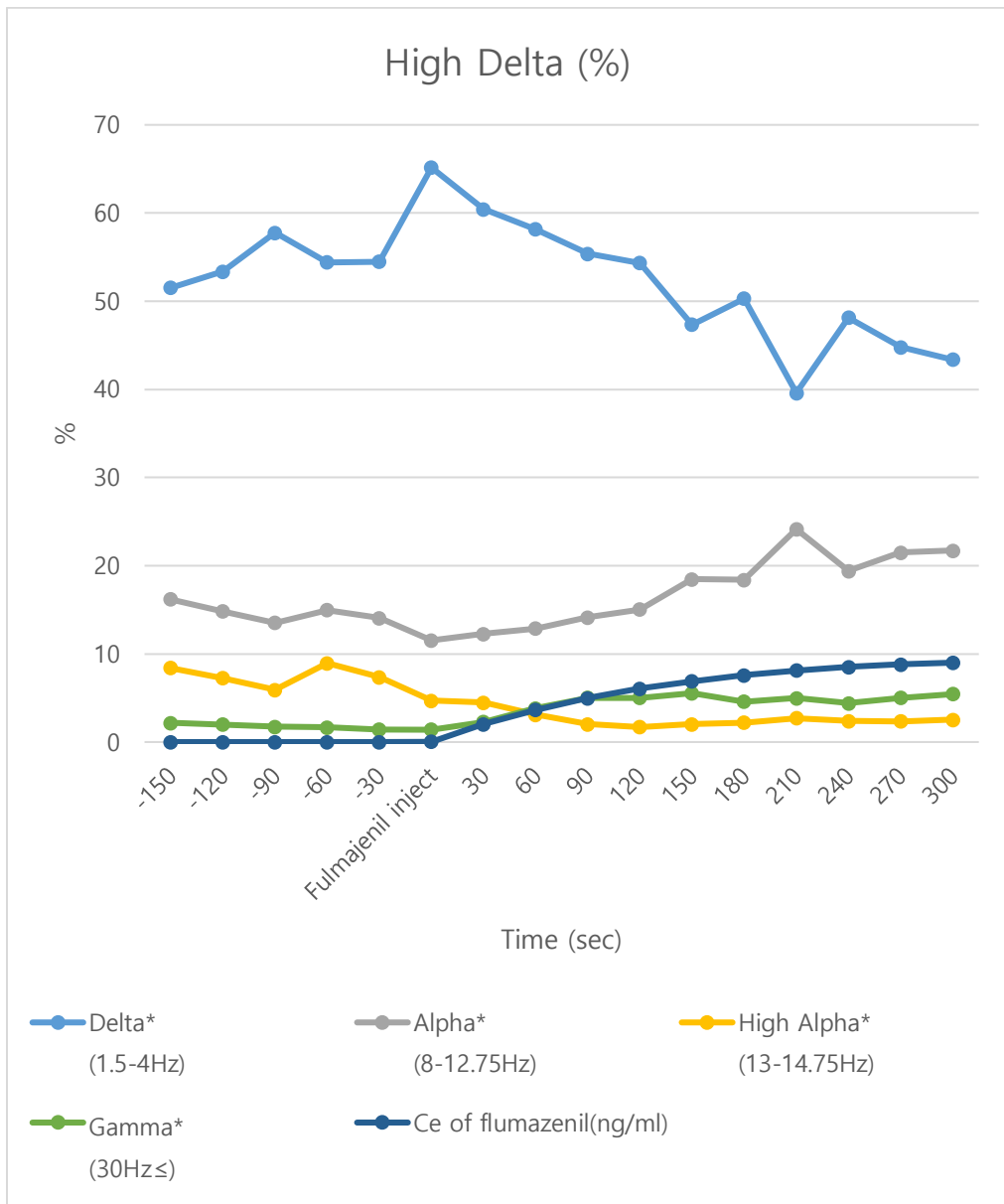


Fig. 13. Relative power change in case of significant data of EEG waves (delta, alpha, high alpha and Gamma) and Ce of flumazenil (Low delta group, The error bar represents the SE)

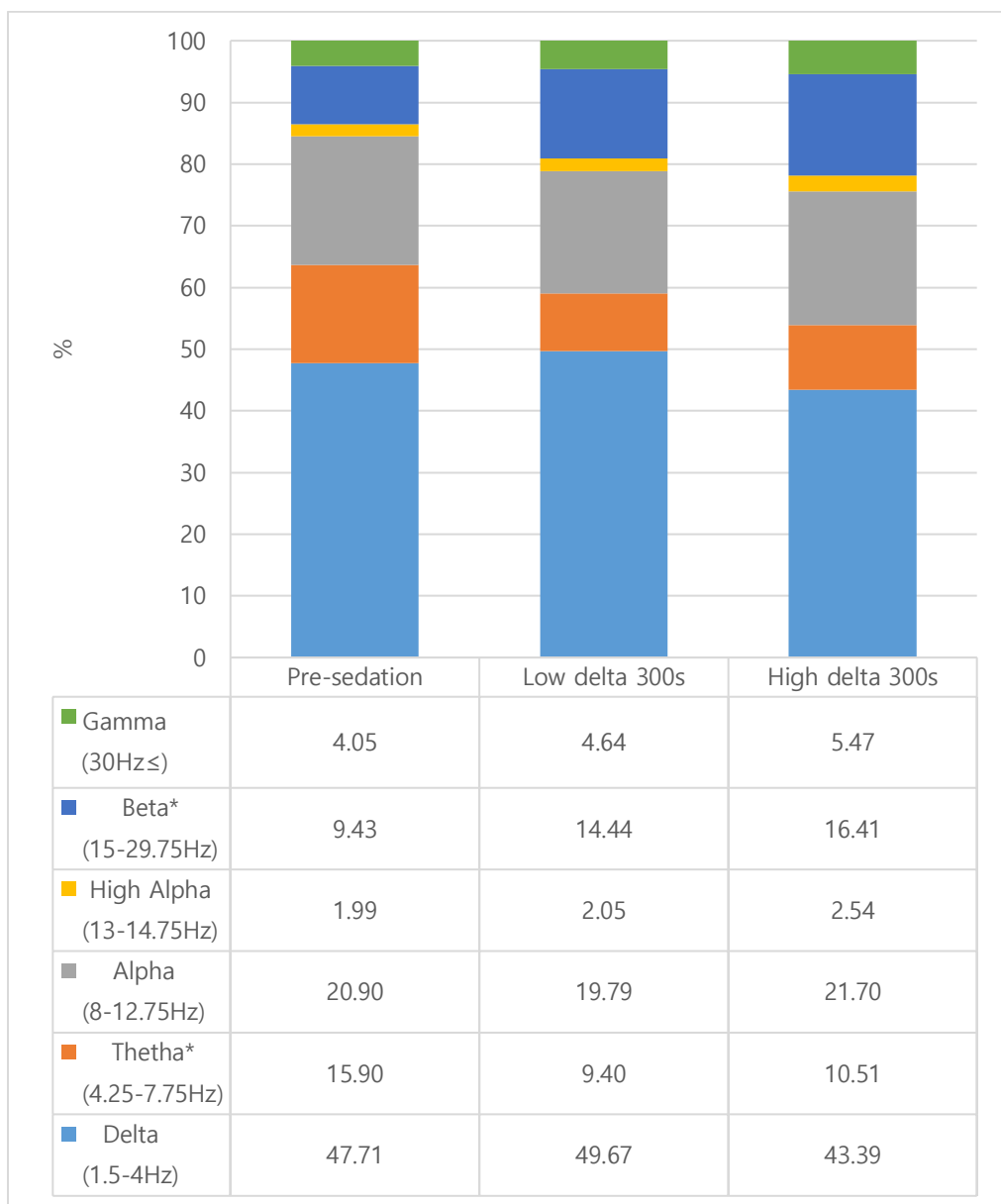


Fig. 14. Relative power comparison pre-sedation and 300 seconds after flumazenil injection in each group.

* Significantly different ($p < 0.05$)

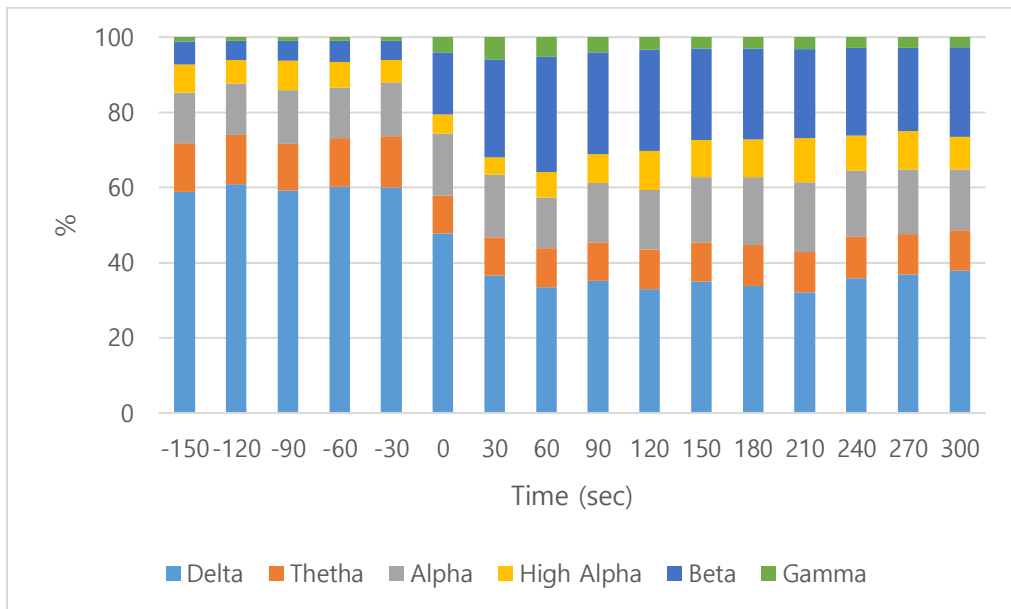


Fig. 15. Relative power change during spontaneous recovery of consciousness after midazolam sedation. Consciousness recovered at 0 point.

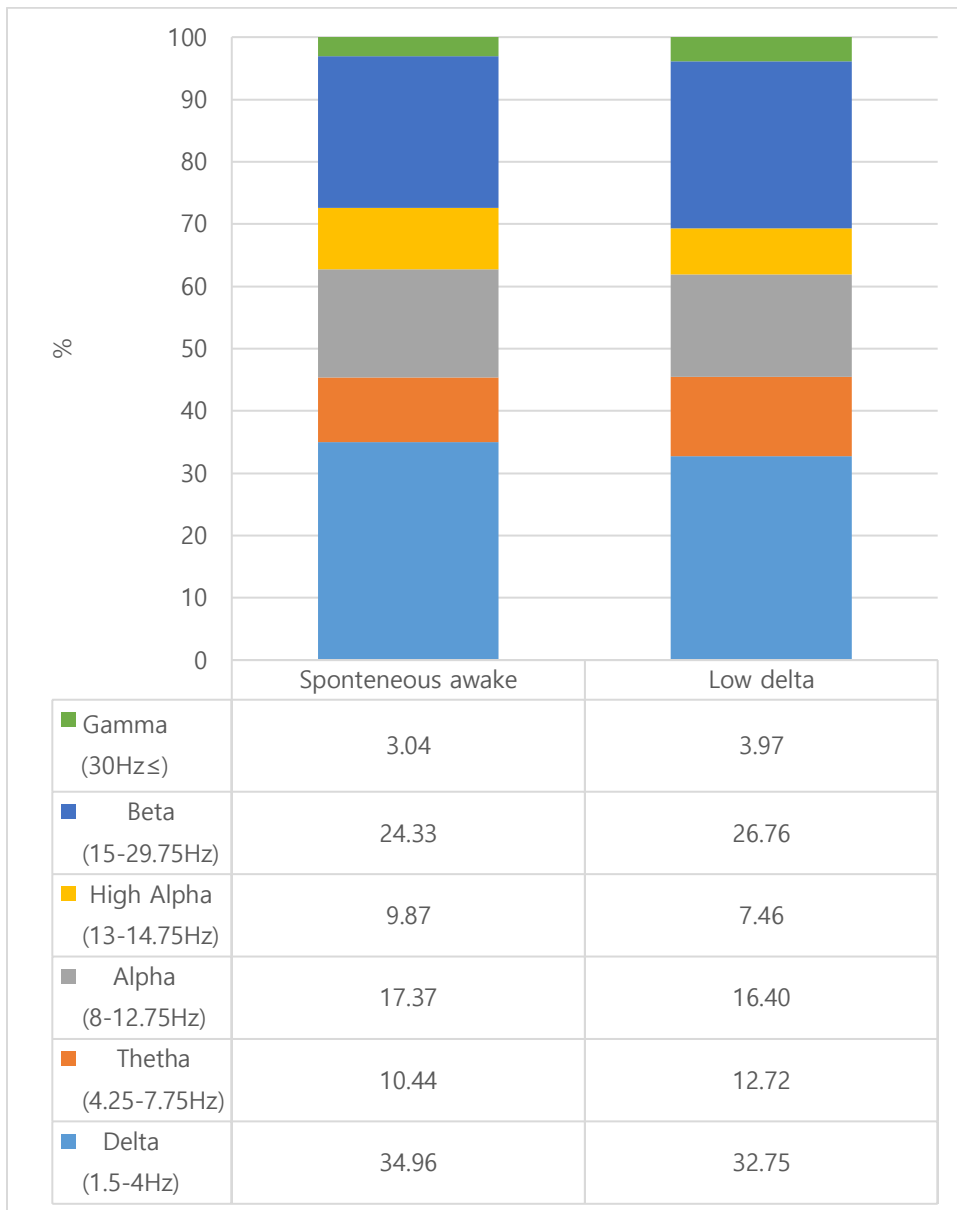


Fig. 16. Relative power comparison between the time after spontaneous awakening and flumazenil injection (Low delta group).

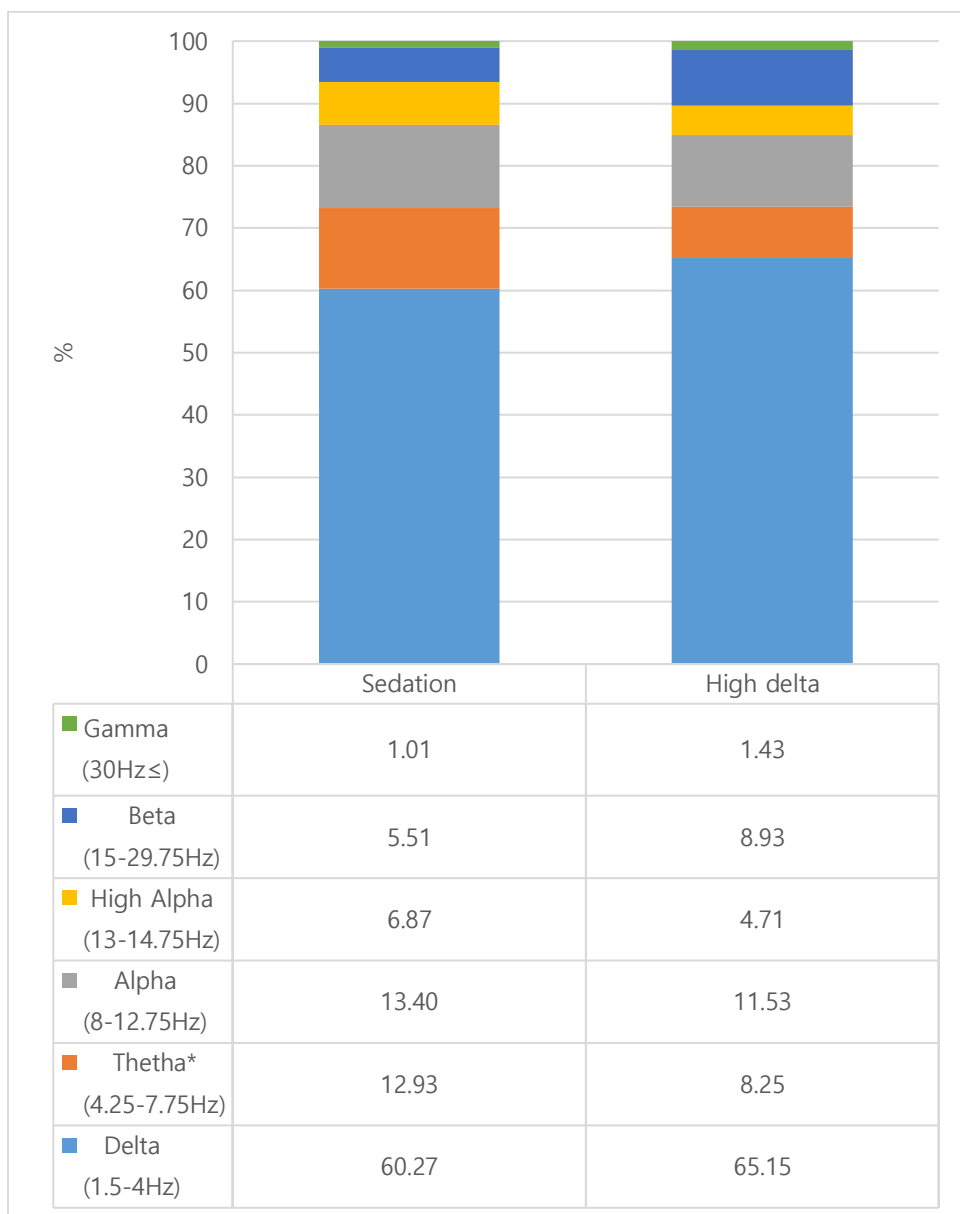


Fig. 17. Relative power comparison between sedation state and the time of flumazenil injection (High delta group).

* Significantly different ($p < 0.05$)

제 4 장 고 찰

다른 뇌 연구 방법들과 비교하면 뇌파는 시간 해상도의 측면에서는 큰 장점을 갖는다. 임상 및 연구에 250~2000 Hz의 설정으로 기록하는 것이 일반적이며 최근에는 20,000 Hz 이상까지도 기록이 가능한 기기들이 개발되었다. 하지만 뇌파는 공간 해상도가 낮기 때문에 신경전달물질, 약물 등의 작용하여 나타난 변화의 특정위치에 대한 확인이 어려우며, 신호대잡음비가 불량하기 때문에 정교한 데이터의 분석이 요구된다. 뇌파는 여러 가지 방법으로 정제하고 분석할 수 있다. 그 정보의 양이 매우 방대하기 때문에 많은 정보 중 의미 있는 값을 정제해내는 것이 쉽지 않았으나, 컴퓨터의 발전은 다방면에서 뇌파를 분석할 수 있도록 해 주었다. 본 연구에서도 더 양질의 뇌파정보를 얻기 위해서 저대역 통과 필터의 일종인 Chebyshev 필터를 사용하였다. Butterworth 필터와 비교하여 통과대역에 ripple이 존재하는 단점이 있지만 스커트의 특성이 날카롭기 때문에 더 명확한 필터 특성을 나타낸다. 또한 차수가 올라갈수록 더 명확한 스커트의 필터로 사용 가능하지만 삽입손실도 그에 비례하여 커지기 때문에 적절한 삽입손실과 스커트를 위하여 10차 필터를 사용하였

다.[32] 일반적으로 뇌파의 스펙트럼 정보와 뇌파신호의 주파수 유형을 이용하여 분석을 시행하게 된다. 두피에서 측정되는 특성 때문에 뇌파가 심부의 뇌 활동을 반영하는 지에 대하여는 아직 논란이 되고 있다. 전류는 전류원에서 멀어질수록 그에 비례하여 감소하게 되므로 상대적으로 측정 장치에 가까운 대뇌피질의 활동 전류가 해마나 시상 등에서 발생한 전류를 가릴 수 있다. 하지만 이론적으로 심부의 뇌활동 전류가 두피까지 전달될 수 있으며 실제로 뇌자도에 비해서는 조금 더 깊은 위치의 뇌영역 활동관찰에 유리하다.

알파파는 Hans Berger가 눈을 감은 휴지기에 나타나는 독특한 뇌파를 관찰 후 첫번째 파형이라 이름 지은 것으로 시상에서 시작하여 시상-피질 경로들의 상호작용에 의해 발생된다.[33] 후측 피질 부분에서 잘 관찰되지만 그 발생 근원은 피질 전반적으로 넓게 분포하고 있다. 여러 근원에서 발생된 시냅스의 전기활동에 의해 나타나는 진동은 그 크기가 동기화되는 근원의 양에 비례해서 커진다.[34] 이러한 알파파는 대뇌 피질영역의 사용되지 않을 때 억제하거나 네트워크의 연계, 소통시키는 역할을 하는 것으로 알려지고 있다.[35, 36] 렘수면 중에는 알파파가 전두-중심부영역에 관찰되며 비렘수면 중에는 델타파의 출현 시점에 알파침습이 관찰된다.[37] 낮 시간의

정신활동이 줄어들며 의식의 변화가 생기면 수면의 단계가 깊어지는데 이 때에 알파파는 느려지고 중단되기도 한다. 점차적으로 12~15 Hz의 느린 방추체가 출현하고, 깊은 수면 상태를 나타내는 서파 수면 단계에서는 수면 방추, 델타파, 1 Hz미만의 느린 진동에 의한 조절이 관찰된다.[38] 또한 수면시 알파파는 수면을 방해하는 소음에 의해 나타나거나 꿈 회상 과정에서도 역할을 하는 것으로 알려지고 있다.[39, 40]

수면방추는 수면 시 나타나며, 외관상 알파파와 비슷한 형태로 알파파는 주로 8~13 Hz의 주파수 대역인 반면에 13~14 Hz의 주파수 대역으로 나타난다. 또한 알파파는 감각 피질영역과 연관된 공간 분포를 보이는 반면 수면방추는 넓은 중앙에 분포한다. 알파파와 마찬가지로 시상의 조절을 받지만 알파파는 이완된 각성 상태, 수면방추는 수면 혹은 마취상태에서 발생한다.[41]

베타파 역시 Hans Berger에 의해 처음 기술되었으며, 집중력과 연관된 것으로 알려져있다. 알파파의 상한선인 13 Hz보다 높은 주파수 대역의 파형이고, 전두-중앙 영역에서 흔히 관찰되는 각성 뇌파 상태이다.[42] 베타파의 상한은 완전히 정의 되어있지는 않다. 하지만 최근에는 센서, 앰프, 필터링 등의 기술이 발달하여 고주파 대역의

측정과 분석이 용이해져 30 Hz 이상의 주파수대역을 감마파로 구분하는 것이 보편적이다. 신경망의 활성화는 억제성, 흥분성 조직의 상호작용을 통해 조절되는데, 억제성 조직이 억제되면 흥분성 조직을 활성화하고 이는 신경망내 포지티브피드백에 의해 더 많은 조직을 활성화시킨다. 이러한 연쇄반응은 억제성 뉴런이 주기적으로 활성화되어 신경망의 과활성을 종료시킨다. 이 때에 두피에서 주기적으로 기록된 것이 베타파로 알려져 있다.[43] 특히 베타파의 파워는 GABA수용체에 민감하게 작용하는 것으로 알려져 있어 이를 목표로 하는 바비류레이트 나 벤조다이아제핀 투여 후 증진되는 것이 관찰된다. 본 연구에서도 미다줄람에 의해 유도된 진정기간 동안 베타파의 변화가 두드러지게 관찰되었다. 전두엽의 베타파는 낮은 진폭과 불규칙한 패턴의 율동성을 특징으로 하는데 이러한 베타파는 자극에 대한 반응이나 의사결정 등 인지과제 수행 시 활성화되어 강하게 나타난다.

시간의 변화에 따른 뇌파의 변화를 확인하기 위하여 정제하는 방법 중 가장 전통적인 것은 Fourier transform을 이용하는 것이다. 본 연구에서는 Multitaper spectrum analysis를 시행하였다. 이는 전형적으로 창을 사용하는 스펙트럼 추정법에서 발생 가능한 주파수의 누

수현상 및 높은 분산을 해결하기 위하여 다중의 taper를 이용한 것이다. 상호 직교 정규화 특징을 갖는 다중 창이 PSD (power spectrum density)의 분산을 감소시키게 된다. PSD 추정의 분해능과 분산의 균형을 맞추는 것이 중요하며, 이는 적절한 시간창의 크기와 taper의 수로 조절하게 된다.[44]

바이스펙트럼지수(Bispectral Index)는 뇌파의 위상연동 정도, 변이를 분석하는 바이스펙트럼 분석을 실제 임상에서 마취 혹은 진정심도를 판단하는데 적용할 수 있도록 수치화한 것이다.[45] 4가지의 하부 파라미터를 이용하여 그 값을 산출하게 되는데, 얇은 심도에서는 두 주파수 대역 파워에 대한 로그 비율인 베타 비율을 가중하고, 외과적 심도의 수면상태에서는 40~47 Hz 영역의 바이스펙트럼 합에 대한 0.5~47 Hz 영역의 바이스펙트럼 피크 합의 로그비율을 나타내는 SynchFastSlow에 가중하여 계산을 산출한다. 가장 깊은 심도의 수면상태에서는 돌발억제비율(burst suppression ration), QUAZI억제 지수에 가중하여 계산을 산출하게 된다. 일반적으로 15 ~ 30초의 뇌파 신호를 수집하여 결정하며 0 ~ 100의 값으로 나타내며, 0은 전기적 활성이 없는 경우, 각성시 95 이상, 진정상태는 65 ~ 85, 전신마취시 40 ~ 65정도로 나타나며 돌발억제(burst

suppression)의 뇌파가 나타나는 경우 40 이하의 값을 나타낸다.[46]

본 연구에서 일반적으로 GABA_A 수용체 작용 약물에 의한 진정시 후 의식 회복시 나타나는 전방부 고주파 알파파의 감소 양상은 전통적으로 나타나는 의식 회복 변화에 대한 뇌파의 변화로 볼 수 있다.[28, 47] Xi 등은 프로포폴과 텍스메데토미딘(dexmedetomidine)의 투여에 따른 진정 심도와 뇌파의 변화의 관계를 연구하여 중등도의 진정상태에서는 두 약물 모두 수면방추가 증가되는 반면 텍스메데토미딘을 투여한 경우 알파파, 베타파, 감마파가 전반적으로 감소되는 양태를 보이고 프로포폴을 투여한 경우 후두부의 알파파가 감소하고 전반적으로 베타파와 감마파가 증가하는 것을 확인하였다. 깊은 진정시에는 텍스메데토미딘 투여군에서 전 중양의 수면방추는 증가되나 전반적인 알파 베타 감마파는 감소되었다. 반면 프로포폴 투여군에서는 세타파, 알파파, 수면방추, 베타파의 증가되는 양태를 보였으며, 특히 전방부에서 그 변화가 두드러졌다고 하였다. 또한 이들은 각 약물의 진정 심도별 BIS값을 비교하였는데 중등도 진정상태와 깊은 진정상태에서 모두 통계적으로 유의하게 텍스메데토미딘 군의 BIS값이 낮았다고 하였다. 이는 감소된 베타와 감마파의 영

향을 것으로 보인다고 하였다.[48] Greenblatt 등은 미다졸람 주입 후 전체 주파수 진폭에서 에서 베타파와 세타파의 합의 백분율의 변화를 관찰한 연구에서 그들이 산출한 미다졸람의 혈중 농도의 변화와 평행하게 변화되었고 상승되었던 SB%가 기준선과 같이 회복되기 까지 5시간가량 소요되었다고 하였다.[49] 본연구에서 군에 상관 없이 플루마제닐을 투여후 감소추세를 보인 고주파 알파파의 경우 연구 방법에 따라서 수면방추, 시그마파, 고주파 알파파 등으로 언급되었으며, 미다졸람을 이용한 진정상태에서 각성 상태로의 회복시 가장 뚜렷하게 특징적인 변화를 보이는 것으로 사료된다.

최근에 의식 회복과 연관된 뇌파의 변화에 대하여 환자에 따라 다른 뇌파의 변화양상이 관찰됨이 밝혀지고 있어 의식의 회복에 따른 뇌파의 변화에 따른 분류를 위한 노력이 이루어지고 있다.[50, 51] 특히 이러한 연구들에서는 의식 회복 이전 뇌파의 상대 분포가 피험자에 따라 다르게 나타나며 그 분포에 따라서 다른 뇌파의 변화 양상이 나타남을 주장하고 있는데 특히 그때 델타파와 알파파의 분포 양상을 이용한다. 본 연구에서도 플루마제닐 투여시의 델타파의 상대 파워를 이용하여 군을 구분하여 그 변화양상이 다른 것을 확인하였다.

그러나 의식의 회복과 뇌파의 변화양상을 연관시키는 데는 한계가 있었는데, 뇌파의 간섭을 최소화하기 위하여 의식의 회복을 소리에 반응하여 버튼을 누르는 방법만으로 판단하여 Buttoning군과 Unbuttoning군으로 나누어 분석하였을 때 오히려 뇌파의 전형적인 변화가 가려지는 결과로 도출 되었다. 뇌파의 변화만으로 분류한 고델타파군과 저델타파군으로 나눈 경우 플루마제닐 투여 당시 의식이 있기도 하고 없기도한 양상이 확인되었다. 하지만 미다졸람으로 진정법을 시행한 후 의식을 회복하는 자발적 의식의 회복 시에 의식 회복을 기점으로 전후가 다른 상대 파워 비율을 보였는데, 고델타군의 경우에는 의식이 없는 경우의 상대 파워 비율과 차이가 없었고, 저델타군의 경우에는 의식 회복 후의 상대 파워 비율과 차이가 없었다. 이를 통하여 상대 델타 파워를 통한 분류를 통해 두 군이 진정법 후 의식이 회복되는 과정 중 한 단계를 대표한 것으로 추정할 수 있으며, 이러한 뇌파의 변화 과정과 다른 요인이 의식의 회복에 영향을 줄 수 있을 것으로 생각된다. 먼저 고델타군의 주파수별 상대파워의 비율은 깊은 진정 상태의 뇌파로 생각할 수 있고, 저델타군의 주파수별 상대파워 비율은 자발적 의식 회복 직 후로 생각할 있는데, 델타파의 감소가 가장 두드러진다. 이 후 플루마제닐 투여 시 가장 명

확히 확인되는 것은 고주파 알파파 상대 파워의 감소이다. 플루마제닐 투여 300초 후의 주파수 비율과 진정 전 각성상태의 뇌파를 비교하여 유의하게 달랐던 세타파와 베타파가 의식 회복 과정 중 마지막에 변화하는 주파수로 추정할 수 있다. 이러한 추정을 통해 미다졸람 깊은 진정 후 의식의 완전한 회복까지는 순차적인 주파수별 상대파워의 변화가 있을 것으로 보인다. 본 연구에서는 자발적 의식 회복 기간에 뇌파가 진정 전 단계의 각성상태와 같아지는 것을 확인하지 못하였기 때문에 완전한 각성이 이루어질 때까지의 과정에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다.

제 5 장 결론

미다졸람을 이용한 진정법 시행 후 플루마제닐을 투여하면 고주파 알파파의 상대 파워가 감소한다. 또한 투여 시점의 델타파의 상대 파워가 높은 경우 감소하고, 낮은 경우에는 증가되는 양상을 보인다. 미다졸람 진정법 후 의식이 회복되는 과정에는 완전한 각성이 되기까지 여러 단계의 뇌파변화를 거치는 것으로 추정되며 이에 대한 추가적인 연구가 필요하다.

참고 문헌

1. Domoto, P.K., et al., *Results of a dental fear survey in Japan: implications for dental public health in Asia*. Community Dentistry and Oral Epidemiology, 1988. **16**(4): p. 199-201.
2. Stephens, A., D. Sapsford, and M. Curzon, *Intravenous sedation for handicapped dental patients: a clinical trial of midazolam and propofol*. British dental journal, 1993. **175**(1): p. 20-25.
3. Fujisawa, T., et al., *Influence of Minor Dental Surgery with and without Intravenous Sedation on Levels of Hormones Responsible for Volume Homeostasis in Elderly Hypertensive Patients*. Anesthesia progress, 1998. **45**(3): p. 103.
4. Kitagawa, E., et al., *Responses to intravenous sedation by elderly patients at the Hokkaido University Dental Hospital*. Anesthesia progress, 1992. **39**(3): p. 73.
5. Bae, C.-H., et al., *A survey of sedation practices in the Korean dentistry*. Journal of the Korean Dental Society of Anesthesiology, 2014. **14**(1): p. 29-39.
6. Malamed, S.F., *Sedation-E-Book: A Guide to Patient Management*. 2017: Elsevier Health Sciences.
7. Haefely, W., *The biological basis of benzodiazepine actions*. Journal of psychoactive drugs, 1983. **15**(1-2): p. 19-39.
8. Zbinden, G. and L.O. Randall, *Pharmacology of benzodiazepines: laboratory and clinical correlations*, in *Advances in pharmacology*. 1967, Elsevier. p. 213-291.
9. Ramsay, R.E., *Treatment of status epilepticus*. Epilepsia, 1993. **34**: p. S71-S81.
10. Unrug-Neervoort, A., G. Van Luijtelaa, and A. Coenen, *Cognition and vigilance: differential effects of diazepam and buspirone on memory and psychomotor performance*. Neuropsychobiology, 1992. **26**(3): p. 146-150.
11. Conner, J.T., et al., *RO 21-3981 for intravenous surgical premedication and induction of anesthesia*. Anesthesia and analgesia, 1978. **57**(1): p. 1-5.

12. Olkkola, K. and J. Ahonen, *Midazolam and other benzodiazepines*, in *Modern anesthetics*. 2008, Springer. p. 335-360.
13. Becker, D.E. and D.A. Haas, *Management of complications during moderate and deep sedation: respiratory and cardiovascular considerations*. *Anesthesia progress*, 2007. **54**(2): p. 59-69.
14. Zaal, I.J., et al., *Benzodiazepine-associated delirium in critically ill adults*. *Intensive care medicine*, 2015. **41**(12): p. 2130-2137.
15. Mancuso, C.E., M.G. Tanzi, and M. Gabay, *Paradoxical reactions to benzodiazepines: literature review and treatment options*. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 2004. **24**(9): p. 1177-1185.
16. Votey, S.R., et al., *Flumazenil: a new benzodiazepine antagonist*. *Annals of emergency medicine*, 1991. **20**(2): p. 181-188.
17. Wolff, J., et al., *Ro 15-1788 for postoperative recovery: A randomised clinical trial in patients undergoing minor surgical procedures under midazolam anaesthesia*. *Anaesthesia*, 1986. **41**(10): p. 1001-1006.
18. Ricou, B., et al., *Clinical evaluation of a specific benzodiazepine antagonist (RO 15-1788): Studies in elderly patients after regional anaesthesia under benzodiazepine sedation*. *British journal of anaesthesia*, 1986. **58**(9): p. 1005-1011.
19. Pearson, R., et al., *The use of flumazenil to reverse sedation induced by bolus low dose midazolam or diazepam in upper gastrointestinal endoscopy*. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 1991. **3**(11): p. 829-833.
20. McGloy, R., *Reversal of conscious sedation by flumazenil: current status and future prospects*. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 1995. **39**: p. 35-42.
21. Abou-Khalil, B.W. and K.E. Misulis, *Atlas of EEG and Seizure Semiology*. 2006: Butterworth Heinemann.
22. Tatum IV, W.O., et al., *Normal adult EEG and patterns of uncertain significance*. *Journal of clinical neurophysiology*, 2006. **23**(3): p. 194-207.
23. Billard, V., et al., *A comparison of spectral edge, delta power, and bispectral index as EEG measures of alfentanil, propofol, and midazolam drug effect*. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 1997. **61**(1): p. 45-58.

24. Breimer, L.T., et al., *Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of the interaction between flumazenil and midazolam in volunteers by aperiodic EEG analysis*. Clinical pharmacokinetics, 1991. **20**(6): p. 497-508.
25. Dahaba, A.A., et al., *Effect of flumazenil on bispectral index monitoring in unpremedicated patients*. Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists, 2009. **110**(5): p. 1036-1040.
26. Kim, Y.J., et al., *Effect of flumazenil on recovery from anesthesia and the bispectral index after sevoflurane/fentanyl general anesthesia in unpremedicated patients*. Korean journal of anesthesiology, 2012. **62**(1): p. 19.
27. Safavynia, S.A., et al., *Effects of γ -aminobutyric acid type A receptor modulation by flumazenil on emergence from general anesthesia*. Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists, 2016. **125**(1): p. 147-158.
28. Wojna, V., et al., *Effect of flumazenil on electroencephalographic patterns induced by midazolam*. Puerto Rico health sciences journal, 2013. **19**(4).
29. Rodrigo, C. and K.-C. Chow, *A comparison of 1-and 3-minute lockout periods during patient-controlled sedation with midazolam*. Journal of oral and maxillofacial surgery, 1995. **53**(4): p. 406-410.
30. Zomorodi, K., et al., *Population pharmacokinetics of midazolam administered by target controlled infusion for sedation following coronary artery bypass grafting*. Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists, 1998. **89**(6): p. 1418-1429.
31. Mould, D.R., et al., *Simultaneous modeling of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam and diazepam*. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 1995. **58**(1): p. 35-43.
32. Podder, P., et al., *Design and implementation of Butterworth, Chebyshev-I and elliptic filter for speech signal analysis*. International Journal of Computer Applications, 2014. **98**(7).
33. Berger, H., *Über das elektroencephalogramm des menschen*. European archives of psychiatry and clinical neuroscience, 1929. **87**(1): p. 527-570.
34. Nunez, P.L. and R. Srinivasan, *Electric fields of the brain: the neurophysics of*

- EEG. 2006: Oxford University Press, USA.
35. Domino, E.F., et al., *Tobacco smoking produces widespread dominant brain wave alpha frequency increases*. International Journal of Psychophysiology, 2009. **74**(3): p. 192-198.
 36. Freunberger, R., et al., *Alpha phase coupling reflects object recognition*. Neuroimage, 2008. **42**(2): p. 928-935.
 37. Klimesch, W., *Alpha-band oscillations, attention, and controlled access to stored information*. Trends in cognitive sciences, 2012. **16**(12): p. 606-617.
 38. Steriade, M., *Grouping of brain rhythms in corticothalamic systems*. Neuroscience, 2006. **137**(4): p. 1087-1106.
 39. McKinney, S.M., et al., *Covert waking brain activity reveals instantaneous sleep depth*. PloS one, 2011. **6**(3): p. e17351.
 40. Marzano, C., et al., *Recalling and forgetting dreams: theta and alpha oscillations during sleep predict subsequent dream recall*. Journal of Neuroscience, 2011. **31**(18): p. 6674-6683.
 41. Werth, E., et al., *Spindle frequency activity in the sleep EEG: individual differences and topographical distribution*. Electroencephalography and clinical neurophysiology, 1997. **103**(5): p. 535-542.
 42. Sadock, B.J., V.A. Sadock, and P. Ruiz, *Comprehensive textbook of psychiatry*. Vol. 1. 2000: lippincott Williams & wilkins Philadelphia.
 43. Hari, R. and R. Salmelin, *Human cortical oscillations: a neuromagnetic view through the skull*. Trends in neurosciences, 1997. **20**(1): p. 44-49.
 44. Babadi, B. and E.N. Brown, *A review of multitaper spectral analysis*. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 2014. **61**(5): p. 1555-1564.
 45. Sigl, J.C. and N.G. Chamoun, *An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram*. Journal of clinical monitoring, 1994. **10**(6): p. 392-404.
 46. Rampil, I.J., *A primer for EEG signal processing in anesthesia*. Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists, 1998. **89**(4): p. 980-1002.
 47. Purdon, P.L., et al., *Electroencephalogram signatures of loss and recovery of consciousness from propofol*. Proceedings of the National Academy of

- Sciences, 2013. **110**(12): p. E1142-E1151.
48. Xi, C., et al., *Different effects of propofol and dexmedetomidine sedation on electroencephalogram patterns: Wakefulness, moderate sedation, deep sedation and recovery*. PLoS one, 2018. **13**(6): p. e0199120.
 49. Greenblatt, D.J., et al., *Pharmacokinetic and electroencephalographic study of intravenous diazepam, midazolam, and placebo*. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 1989. **45**(4): p. 356-365.
 50. Chander, D., et al., *Electroencephalographic variation during end maintenance and emergence from surgical anesthesia*. PLoS one, 2014. **9**(9): p. e106291.
 51. Liang, Z., et al., *Emergence EEG pattern classification in sevoflurane anesthesia*. Physiological measurement, 2018. **39**(4): p. 045006.

Abstract

Analysis of changes in EEG during the administration of flumazenil after midazolam deep sedation

Jung Ho Kim

Dental Anesthesiology Major

Department of Dentistry

The Graduate School

Seoul National University

1. Objectives

In this study we observed how flumazenil injection in order to resolve the loss of consciousness after the sedation procedure by midazolam, which is most frequently used in the dental sedation procedure, affecting subject's electroencephalography features.

2. Methods

This study was based on data from a study (KCT-0001618) that was registered in the Clinical Research Information Service of the institution for the development of the patient-control sedation for dental treatment at Seoul National University Dental Hospital

Data collected from 60 healthy adult volunteers aged over 20 years were analyzed. Data were collected from 25 subjects who were administered flumazenil for the recovery of consciousness after midazolam administration.

Each subject repeated the loss of consciousness and voluntary recovery of consciousness after the sedation started, and at the end of the experiment, the flumazenil was administered to induce recovery of consciousness.

Each subject repeated the loss of consciousness and voluntary consciousness after the calamity was enforced, and after the end of the experiment, the flumazenil was administered to induce recovery of consciousness.

3. Results

15 subjects were administered with flumazenil in the unconscious

state (unbuttoning group), and 11 subjects were administered after recovery of consciousness (buttoning group). BIS Index was higher in the buttoning group at the time of administration of flumazenil. The relative power of high alpha waves was decreased in both groups after administration of flumazenil. In the Buttoning group, the relative power of delta wave was significantly increased.

Based on the relative power of 50% of the delta waves at the time of the administration of the flumazenil, we divided into low delta group and high delta group. 16 subjects were low delta group and 9 subjects were high delta group. We were able to identify more consistent EEG change in each group. The relative power of delta waves increased in low delta group and decreased in high delta group. It was observed that the relative power of high alpha waves was decreased in all subjects. The relative power ratio by frequency of the low delta group at the time of drug administration was similar to that of at the time immediately after the recovery of consciousness spontaneously. The relative power ratio by frequency of the high delta group was similar to that of the deep sedation state. After 300 seconds of drug administration, the relative power ratio by frequency was almost similar to that of the presedative phase, but the relative

power of the beta waves were higher and the theta waves was lower.

Keywords : Midazolam, Flumazenil, Recovery of consciousness,
Electroencephalogram

Student Number : 2016 – 30861